

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 361 721**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)**A61K 9/22** (2006.01)**A61K 9/32** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **09156838 .6**(96) Fecha de presentación : **24.08.2007**(97) Número de publicación de la solicitud: **2080514**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.07.2009**

(54) Título: **Formas de dosificación farmacéuticas orales resistentes a manipulaciones que incluye un analgésico opioide.**

(30) Prioridad: **25.08.2006 US 840244 P**

(73) Titular/es: **Purdue Pharma L.P.**
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, Connecticut 06901, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOP: **21.06.2011**

(72) Inventor/es: **McKenna, William Henry;**
Mannion, Richard Owen;
O'Donnell, Edward Patrick y
Huang, Haiyong Hugh

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **21.06.2011**

(74) Agente: **Mir Plaja, Mireia**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN**CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN**

5 La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas, por ejemplo a una forma de dosificación resistente a manipulaciones indebidas que incluye un analgésico opioide, y a procesos de elaboración, usos y métodos de tratamiento de las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 En ocasiones los productos farmacéuticos son objeto de abuso. Por ejemplo, una dosis particular de agonista opioide puede ser más potente cuando se administra de manera parenteral en comparación con la misma dosis administrada oralmente. Algunas formulaciones pueden ser manipuladas indebidamente para proporcionar el agonista opioide contenido en ellas para su uso ilícito. Las formulaciones de agonistas opioides de liberación controlada en ocasiones son aplastadas, o sometidas a extracción con disolventes (por ejemplo, etanol) por toxicómanos con el fin de obtener el opioide contenido en ellas para su liberación inmediata tras administración oral o parenteral.

15 Las formas de dosificación de agonistas opioides de liberación controlada que pueden liberar una fracción del opioide tras exposición al etanol, pueden dar como resultado que un paciente reciba la dosis más rápidamente que lo que se pretende si un paciente desatiende las instrucciones del uso y usa simultáneamente alcohol con la forma de dosificación.

20 Sigue existiendo en la técnica una necesidad de formas farmacéuticas de dosificación oral que comprendan un agonista opioide sin propiedades de liberación del opioide que cambian de manera significativa cuando entran en contacto con alcohol y/o con resistencia al aplastamiento.

OBJETIVOS Y RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende un agente activo, tal como un analgésico opioide, la cual es resistente a manipulaciones indebidas.

25 Un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende un agente activo, tal como un analgésico opioide, la cual es resistente al aplastamiento.

30 Un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende un agente activo, tal como un analgésico opioide, la cual es resistente a la extracción con alcohol y a la absorción rápida de la dosis cuando se usa simultáneamente con o en contacto con alcohol.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada en forma de un comprimido o multiparticulados, en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanado, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas de disolución que se desvíe no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada en forma de un comprimido o multiparticulados, en la que el comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplanar sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente 60% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes del aplanado y en la que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas de disolución que se desvíe no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C sin etanol, usando un comprimido de referencia aplanado y no aplanado o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

5 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.

De acuerdo con ciertas realizaciones, el agente activo es clorhidrato de oxicodona y la composición comprende más de aproximadamente 5% (en peso) del clorhidrato de oxicodona.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un agente activo;

15 (2) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(3) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular menor que 1.000.000.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

20 (a) combinar al menos

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y

(2) al menos un agente activo,

para formar una composición;

25 (b) dar forma a la composición para formar una formulación de matriz de liberación prolongada; y

(c) curar dicha formulación de matriz de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación de matriz de liberación prolongada se somete a una temperatura que es por lo menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto.

30 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

(a) combinar al menos

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y

35 (2) al menos un agente activo,

para formar una composición;

(b) dar forma a la composición para formar una formulación de matriz de liberación prolongada; y

(c) curar dicha formulación de matriz de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado en la que dicho óxido de polietileno se funde al menos parcialmente.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

en la que el comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplastar sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o de los multiparticulados individuales después del aplastado que se

corresponde con no más de aproximadamente 60% del grosor del comprimido o de los multiparticulados individuales antes del aplanado y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de agente activo liberado a 0,5 horas de disolución que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

10 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplanar sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o de los multiparticulados individuales después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente 60% del grosor del comprimido o de los multiparticulados individuales antes del aplanado y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados y el comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro* que, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

20 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplanar sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o de los multiparticulados individuales después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente 60% del grosor del comprimido o de los multiparticulados individuales antes del aplanado y en la que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de agente activo liberado a 0,5 horas de disolución que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente medida en un Aparato 1 de USP 1 (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C sin etanol, usando un comprimido de referencia aplanado y no aplanado o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

25 30 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

35 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplanar sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o de los multiparticulados individuales después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente 60% del grosor del comprimido o de los multiparticulados individuales antes del aplanado y en la que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro* que, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% ó 0% a 37°C, está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

40 45 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

50 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 10 mg de clorhidrato de oxicodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 85% (en peso) de óxido de polietileno.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

5 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 15 mg ó 20 mg de clorhidrato de oxicodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 40 mg de clorhidrato de oxicodona; y

15 en la que la composición comprende al menos aproximadamente 65% (en peso) de óxido de polietileno.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

20 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 60 mg u 80 mg de clorhidrato de oxicodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 60% (en peso) de óxido de polietileno.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 8 mg de clorhidrato de hidromorfona; y en la que la composición comprende al menos aproximadamente 94% (en peso) de óxido de polietileno.

30 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

35 (2) 12 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 92% (en peso) de óxido de polietileno.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

40 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 32 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 90% (en peso) de óxido de polietileno.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides;

5 (2) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(3) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 800.000; y

(2) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides; y

15 en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

20 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

en la que la formulación de matriz de liberación prolongada cuando se somete a una prueba de indentación tiene una fuerza de fractura de al menos aproximadamente 110 N.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

30 en la que la formulación de matriz de liberación prolongada cuando se somete a una prueba de indentación tiene una "distancia de profundidad de penetración hasta la fractura" de al menos aproximadamente 1,0 mm.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un método de tratamiento en el que se administra una forma de dosificación, de acuerdo con la invención, que comprende un analgésico opioide, para el tratamiento del dolor a un paciente que lo necesite.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida al uso de una forma de dosificación, de acuerdo con la invención, que comprende un analgésico opioide para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida al uso de óxido de polietileno de alto peso molecular que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, como material que forma la matriz en la elaboración de una forma de dosificación sólida, oral, de liberación prolongada que comprende un activo seleccionado de entre opioides para comunicar a la forma de dosificación sólida, oral, de liberación prolongada resistencia a la extracción con alcohol.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

45 (a) combinar al menos

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000, y

(2) al menos un agente activo

para formar una composición;

5 (b) dar forma a la composición para formar una formulación de matriz de liberación prolongada; y

(c) curar dicha formulación de matriz de liberación prolongada, que comprende al menos una etapa de curado que consiste en someter la formulación de matriz de liberación prolongada a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos 5 minutos.

10 De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención la forma de dosificación farmacéutica sólida de liberación prolongada está destinada a usarse como un supositorio.

La expresión "liberación prolongada" se define a efectos de la presente invención para referirse a productos que se formulan para conseguir que el fármaco esté disponible durante un periodo prolongado después de la ingestión, permitiendo así una reducción en la frecuencia de dosificación comparada con un fármaco presentado como una forma de dosificación convencional (por ejemplo, como una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata).

15 15 La expresión "liberación inmediata" se define a efectos de la presente invención para referirse a productos que se formulan para permitir que el fármaco se disuelva en el contenido gastrointestinal sin intención de retardar o prolongar la disolución o absorción del fármaco.

20 La expresión "forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada" se refiere a la forma de administración que comprende una dosis unitaria de agente activo en forma de liberación prolongada como una "formulación de matriz de liberación prolongada" y opcionalmente, otros adyuvantes y aditivos convencionales en la técnica, tales como un recubrimiento protector o una cápsula y similares, y opcionalmente, cualesquiera otras características o componentes adicionales que se usen en la forma de dosificación. A no ser que se indique de forma específica, la expresión "forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada" se refiere a dicha forma de dosificación en forma intacta, es decir, antes de cualquier manipulación indebida. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada puede, por ejemplo, ser un comprimido que comprende la formulación de matriz de liberación prolongada o una cápsula que comprende la formulación de matriz de liberación prolongada en forma de multiparticulados. La "forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada" puede comprender una fracción de agente activo en forma de liberación prolongada y otra fracción de agente activo en forma de liberación inmediata, por ejemplo, como una capa de liberación inmediata de agente activo que rodea a la forma de dosificación o un componente de liberación inmediata incluido dentro de la forma de dosificación.

25 35 La expresión "formulación de matriz de liberación prolongada" se define a efectos de la presente invención como una forma sólida conformada de una composición que comprende al menos un agente activo y al menos una característica de liberación prolongada tal como un material de matriz de liberación prolongada tal como, por ejemplo, óxido de polietileno de alto peso molecular. La composición puede comprender opcionalmente más de estos dos componentes a saber, otros agentes activos y retardantes adicionales y/u otros materiales, incluyendo, entre otros, óxidos de polietileno de bajo peso molecular y otros adyuvantes y aditivos convencionales en la técnica.

40 40 El término "bioequivalente/bioequivalencia" se define a efectos de la presente invención para referirse a una forma de dosificación que proporciona valores de media geométrica de $C_{máx}$, AUC_t y AUC_{inf} para un agente activo, en los que los intervalos de confianza de 90% estimados para la relación (prueba/referencia) están en el intervalo desde 80,00% hasta 125,00%. Preferentemente, los valores de la media $C_{máx}$, AUC_t y AUC_{inf} están en el intervalo de entre 80,00% y 125,00%, según se determina en los estados tanto de alimentación como de ayuno.

45 La expresión "óxido de polietileno" se define a efectos de la presente invención de manera que presenta un peso molecular de al menos 25.000, medido de manera convencional en la técnica, y preferentemente de manera que presenta un peso molecular de al menos 100.000. A las composiciones con peso molecular inferior se les hace referencia habitualmente como polietilenglicoles.

50 La expresión "óxido de polietileno de alto peso molecular" se define a efectos de la presente invención de manera que presenta un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000. A efectos de esta invención el peso molecular aproximado está basado en mediciones reológicas. Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 1.000.000 cuando una solución acuosa al 2% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo No. 1, a 10 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 400 hasta 800 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 2.000.000 cuando una solución acuosa al 2% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo No. 3, a 10 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 2000 hasta 4000 mPa s (cP). Se

5 considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 4.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo No. 2, a 2 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 1650 hasta 5500 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 5.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo No. 2, a 2 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 5500 hasta 7500 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 7.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo No. 2, a 2 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 7500 hasta 10.000 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 8.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo No. 2, a 2 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 10.000 hasta 15.000 mPa s (cP). En relación con los óxidos de polietileno de menor peso molecular; se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 100.000 cuando una solución acuosa al 5% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVT, husillo No. 1, a 50 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 30 hasta 50 mPa s (cP), y se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 900.000 cuando una solución acuosa al 5% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo No. 2, a 2 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 8800 hasta 17.600 mPa s (cP).

10 La expresión “óxido de polietileno de bajo peso molecular” se define a efectos de la presente invención de manera que presenta, basándose en las mediciones reológicas descritas más arriba, un peso molecular aproximado de 20 menos de 1.000.000.

15 La expresión “compresión directa” se define a efectos de la presente invención en referencia a un proceso de elaboración de comprimidos en el que el comprimido o cualquier otra forma de dosificación obtenida por compresión es elaborada mediante un proceso que comprende las etapas de mezclar en seco los compuestos y comprimir la mezcla seca para formar la forma de dosificación, por ejemplo, al usar un proceso de mezcla por difusión y/o mezcla por convección (por ejemplo, *Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum*).

20 La expresión “lecho de comprimidos de flujo libre” se define a efectos de la presente invención en referencia a un lote de comprimidos que se mantienen en movimiento uno con respecto al otro, como por ejemplo en un bombo de recubrimiento fijado a una velocidad de rotación apropiada o en un lecho fluidizado de comprimidos. Preferentemente, el lecho de comprimidos de flujo libre reduce o evita que los comprimidos se peguen entre sí.

25 El término “aplanado” y los términos relacionados según se usan en el contexto del aplanado de comprimidos u otras formas de dosificación de acuerdo con la presente invención significa que un comprimido es sometido a una fuerza aplicada desde una dirección sustancialmente perpendicular al diámetro y sustancialmente en línea con el grosor de, por ejemplo, un comprimido. La fuerza puede aplicarse con una prensa de banco de estilo carver (a no ser que expresamente se indique lo contrario) al nivel necesario para alcanzar el aplanamiento/grosor reducido pretendido. De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, el aplanado no da como resultado la rotura del comprimido en pedazos, aunque pueden producirse marcas y fracturas en los bordes. El aplanamiento se describe en términos del grosor del comprimido aplanado comparado con el grosor del comprimido no aplanado expresado en % de grosor, basándose en el grosor del comprimido no aplanado. Aparte de comprimidos, el aplanado puede aplicarse a cualquier 30 configuración de una forma de dosificación, en la que la fuerza se aplica desde una dirección sustancialmente en línea con el diámetro más pequeño (es decir, el grosor) de la configuración cuando la configuración es distinta a la esférica, y desde cualquier dirección cuando la forma es esférica. El aplanamiento se describe entonces en términos de grosor/diámetro más pequeño de la configuración aplanada comparado con el grosor/diámetro más pequeño de la configuración no aplanada expresado en % de grosor, basándose en el grosor/diámetro más pequeño de la 35 configuración no aplanada, cuando la forma configuración es no esférica, o el % de grosor, basándose en el diámetro no aplanado cuando la configuración inicial es esférica. El grosor se mide usando un medidor de grosor (por ejemplo, un medidor digital de grosor o un calibrador digital). En las Figuras 4 a 6, se muestran comprimidos que se aplanaron usando una prensa de banco de carver. La forma inicial de los comprimidos se muestra en las Figuras 1 a 3 en el lado 40 izquierdo de la fotografía.

45 50 En ciertas realizaciones de la invención, aparte de usar una prensa de banco, se puede usar un martillo para aplanar comprimidos/formas de dosificación. En dicho proceso de aplanado, los golpes de martillo se aplican manualmente desde una dirección sustancialmente en línea con el grosor de por ejemplo, el comprimido. El aplanamiento se describe entonces también en términos de grosor/diámetro más pequeño de la configuración aplanada comparado con la configuración no aplanada expresado en % de grosor, basándose en el grosor/diámetro más pequeño de la configuración no aplanada cuando la configuración inicial es no esférica, o el % de grosor, basándose en el diámetro no aplanado cuando la configuración inicial es esférica. El grosor se mide usando un medidor de grosor (por ejemplo, un medidor de grosor digital o calibrador digital).

5 Por contraposición, cuando se efectúa la prueba de resistencia a la rotura o dureza del comprimido, según se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edición, 1990, Capítulo 89 "Oral Solid Dosage Forms", páginas 1633 a 1665, que se incorpora a la presente a título referencia, usando el Aparato Schleuniger, el comprimido/forma de dosificación se coloca entre un par de placas planas dispuestas en paralelo y se presiona mediante las placas planas, de manera que la fuerza es aplicada sustancialmente perpendicular al grosor y sustancialmente en línea con el diámetro del comprimido, reduciendo así el diámetro en esa dirección. Este diámetro reducido se describe en términos de % de diámetro, basándose en el diámetro del comprimido antes de realizar la prueba de resistencia a la rotura. La resistencia a la rotura o dureza del comprimido se define como la fuerza en la cual el comprimido/forma de dosificación sometido a prueba se rompe. Se considera que los comprimidos/formas de dosificación que no se rompen, pero se deforman 10 debido a la fuerza aplicada, son resistentes a la rotura a esa fuerza particular.

15 Otra prueba para cuantificar la resistencia de comprimidos/formas de dosificación es la prueba de indentación usando un Analizador de Textura, tal como el Analizador de Textura TA-XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). En este método, los comprimidos/formas de dosificación se colocan encima de un soporte inoxidable con una superficie levemente cóncava y, posteriormente, en los mismos penetra la sonda descendente del Analizador de Textura, tal como una sonda de bola de acero inoxidable de 1/8 pulgadas de diámetro TA-8A. Antes de comenzar la medición, los comprimidos se alinean directamente por debajo de la sonda, de manera que la sonda descendente penetre en el comprimido de manera pivotante, es decir, en el centro del comprimido y de manera que la fuerza de la sonda descendente se aplique sustancialmente perpendicular al diámetro y sustancialmente en línea con el grosor del comprimido. En primer lugar, la sonda del Analizador de Textura empieza a moverse hacia la muestra de comprimido a la velocidad antes de la prueba. Cuando la sonda entra en contacto con la superficie del comprimido y se alcanza la fuerza de activación fijada, la sonda continúa su movimiento con la velocidad de prueba y penetra en el comprimido. Para cada profundidad de penetración de la sonda, a la que en lo sucesivo se hará referencia como "distancia", se mide la fuerza correspondiente y se recopilan los datos. Cuando la sonda ha alcanzado la profundidad de penetración máxima deseada, cambia de dirección y retrocede a la velocidad posterior a la prueba, mientras se recopilan datos adicionales. La fuerza de fractura se define como la fuerza del primer máximo local que se alcanza en el diagrama de fuerza/distancia correspondiente y se calcula usando por ejemplo, el software de Analizador de Textura "Texture Expert Exceed, Version 2.64 English". Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que llegado este momento, el comprimido/forma de dosificación sufre algún daño estructural en forma de fractura. Sin embargo, los comprimidos/formas de dosificación fracturados de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente 20 invención permanecen cohesionados, según lo evidencia la resistencia continuada a la sonda descendente. A la distancia correspondiente en el primer máximo local se le hace referencia de aquí en adelante como distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura".

25

30

35 A efectos de ciertas realizaciones de la presente invención, la expresión "resistencia a la rotura" se refiere a la dureza de los comprimidos/formas de dosificación que se mide preferentemente usando un aparato Schleuniger, mientras que la expresión "fuerza de fractura" refleja la resistencia de los comprimidos/formas de dosificación que se mide preferentemente en la prueba de indentación usando un Analizador de Textura.

40 Un parámetro adicional de las formulaciones de matrices de liberación prolongada que puede obtenerse a partir de la prueba de indentación según se ha descrito anteriormente, es el trabajo al que se ve sometida la formulación de matriz de liberación prolongada en una prueba de indentación según se ha descrito anteriormente. El valor del trabajo se corresponde con la integral de la fuerza con respecto a la distancia.

45 La expresión "resistente al aplastamiento" se define a efectos de ciertas realizaciones de la presente invención como referida a las formas de dosificación que al menos pueden ser aplastadas con una prensa de banco, según se ha descrito anteriormente sin romperse, a no más de aproximadamente el 60% del grosor, preferentemente, no más de aproximadamente 50% del grosor, con mayor preferencia, no más de aproximadamente 40% del grosor, incluso con mayor preferencia, no más de aproximadamente 30% del grosor y con la mayor preferencia no más de 50% del grosor.

50 A efectos de ciertas realizaciones de la presente invención, las formas de dosificación se consideran como "resistentes a extracción con alcohol" cuando la forma de dosificación respectiva proporciona una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas, preferentemente a 0,5 y 0,75 horas, con mayor preferencia a 0,5, 0,75 y 1 hora, incluso con mayor preferencia a las 0,5, 0,75, 1 y 1,5 horas y con la mayor preferencia a las 0,75, 1, 1,5 y 2 horas de disolución, que se desvíe no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales o preferentemente no más de aproximadamente 15 puntos porcentuales en cada uno de dichos instantes de tiempo, con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en una Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C sin etanol.

55

La expresión "resistente a manipulaciones indebidas" a efectos de la presente invención se refiere a formas de dosificación que al menos proporcionan resistencia al aplastamiento o resistencia a la extracción con alcohol,

preferentemente ambas, según se ha definido anteriormente y puede tener características adicionales de resistencia a manipulaciones indebidas.

A efectos de la presente invención, la expresión "agente activo" se define como una sustancia farmacéuticamente activa que incluye, entre otros, analgésicos opioides.

5 A efectos de la presente invención, la expresión "analgésico opioide" incluye compuestos individuales y composiciones de compuestos seleccionados del grupo de opioides y que proporcionan un efecto analgésico tales como un agonista opioide individual o una combinación de agonistas opioides, un agonista-antagonista opioide mezclado individual o una combinación de agonistas-antagonistas opioides mezclados, o un agonista opioide parcial individual o una combinación de agonistas opioides parciales y combinaciones de agonistas opioides, agonistas-antagonistas opioides mezclados y agonistas opioides parciales con uno o más antagonistas opioides, estereoisómeros, éter o éster, sales, hidratos y solvatos de los mismos, composiciones de cualquiera de los anteriores, y similares.

10 La presente invención dada a conocer en el presente documento está específicamente destinada a abarcar el uso del analgésico opioide en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato, y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares, y sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalino térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

20 25 Los opioides usados según la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar origen a enantiómeros, diaestereómeros, u otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar también el uso de todas estas posibles formas así como sus formas racémicas y resueltas y composiciones de las mismas. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretende incluir isómeros geométricos tanto E como Z. Todos los tautómeros están destinados a quedar abarcados también por la presente invención.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no sean imágenes especulares entre sí (diaestereómeros).

La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que es no superponible sobre su imagen especular y por lo tanto ópticamente activa en la que el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

35 40 El término "racémica" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

45 50 Agonistas opioides útiles en la presente invención incluyen, entre otros, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitrámida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampropromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxfetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidrocodonona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacinal, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores y similares.

Antagonistas opioides útiles en combinación con agonistas opioides según se ha descrito anteriormente son por ejemplo, naloxona, naltrexona y nalmefeno, o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores y similares.

En ciertas realizaciones por ejemplo, se usa una combinación de HCl de oxicodona y HCl de naloxona en una relación de 2:1.

En ciertas realizaciones, el analgésico opioide se selecciona de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona u oximorfona, o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

En ciertas realizaciones, el analgésico opioide es oxicodona, hidromorfona u oximorfona o una sal de los mismos tal como por ejemplo, el clorhidrato. La forma de dosificación comprende desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg de clorhidrato de oxicodona, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de clorhidrato de hidromorfona o desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg de clorhidrato de oximorfona. Si se usan otras sales, derivados o formas, pueden usarse cantidades equimolares de cualquier otra sal o derivado, o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo entre otros hidratos y solvatos o la base libre. La forma de dosificación comprende por ejemplo, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg ó 160 mg de clorhidrato de oxicodona, o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo entre otros hidratos y solvatos, o de la base libre. La forma de dosificación comprende por ejemplo, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg ó 160 mg de clorhidrato de oximorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo entre otros hidratos y solvatos o de la base libre. La forma de dosificación comprende por ejemplo, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ó 64 mg de clorhidrato de hidromorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo entre otros hidratos y solvatos o de la base libre.

Los documentos WO 2005/097801 A1, US 7,129,248 B2 y US 2006/0173029 A1, que en su totalidad se incorporan a la presente a título de referencia, describen un proceso para preparar clorhidrato de oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona menor que aproximadamente 25 ppm, preferentemente, menor que aproximadamente 15 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm o menor que aproximadamente 5 ppm, con mayor preferencia menor que aproximadamente 2 ppm, menor que aproximadamente 1 ppm, menor que aproximadamente 0,5 ppm o menor que aproximadamente 0,25 ppm.

El término "ppm" según se usa en el presente documento significa "partes por millón". En relación con la 14-hidroxicodeinona, "ppm" significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en un producto de muestra en particular. El nivel de 14-hidroxicodeinona puede determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica, preferentemente, mediante el análisis por HPLC usando detección UV.

En ciertas realizaciones de la presente invención, en las que el agente activo es clorhidrato de oxicodona, se usa clorhidrato de oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona menor que aproximadamente 25 ppm, preferentemente, menor que aproximadamente 15 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm o menor que aproximadamente 5 ppm, con mayor preferencia menor que aproximadamente 2 ppm, menor que aproximadamente 1 ppm, menor que aproximadamente 0,5 ppm o menor que aproximadamente 0,25 ppm.

En ciertas realizaciones adicionales, pueden usarse otros agentes terapéuticamente activos de acuerdo con la presente invención, ya sea en combinación con opioides o en lugar de opioides. Entre los ejemplos de dichos agentes terapéuticamente activos se incluyen antihistamínicos (por ejemplo, dimenhidrínato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, inhibidores de la Cox-2) y acetaminofeno, antieméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), antiepilépticos (por ejemplo, fenitoína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes antitusivos y expectorantes (por ejemplo, fosfato de codeína), antiasmáticos (por ejemplo, teofilina), antiácidos, antiespasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), antidiabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendroflutiazida), antihipotensivos (por ejemplo, propranolol, clonidina), antihipertensivos (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemorroidales, hipnóticos, sictotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestivos (por ejemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (incluyendo supresores del apetito tales como fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertas realizaciones, la invención está dirigida al uso de inhibidores de Cox-2 como agentes activos, en combinación con analgésicos opioides o en lugar de analgésicos opioides, por ejemplo el uso de inhibidores de Cox-2 como el meloxicam (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido), según se da a conocer en U.S. No. de Serie 10/056.347 y 11/825.938, las cuales se incorporan a la presente a título de referencia, nabumetona (4-(6-metoxi-2-naftil)-2-butanona), según se da a conocer en U.S. No. de Serie 10/056.348, incorporada a la presente a título de referencia, celecoxib (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida), según se da a conocer en U.S. No. de Serie 11/698.394, la cual se incorpora a la presente a título de referencia, nimesulida (N-(4-Nitro-2-fenoxyfenil)metanosulfonamida), según se da a conocer en U.S. No. de Serie 10/057.630, incorporada a la presente a título de referencia, y N-[3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il]metansulfonamida (T-614), según se da a conocer en U.S. No. de Serie 10/057.632, incorporada a la presente a título de referencia.

La presente invención está dirigida además a las formas de dosificación que utilizan agentes activos tales como por ejemplo, benzodiacepinas, barbitúricos o anfetaminas. Los mismos pueden estar combinados con los antagonistas respectivos.

5 El término "benzodiacepinas" se refiere a benzodiacepinas y fármacos que son derivados de la benzodiacepina que son capaces de deprimir el sistema nervioso central. Las benzodiacepinas incluyen, entre otras, alprazolam, bromazepam, clordiazepoxida, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, quetazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, cuazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de la benzodiacepina que pueden usarse en la presente invención incluyen, entre otros, flumazenil así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 15 El término barbitúricos se refiere a fármacos sedantes-hipnóticos derivados de ácido barbitúrico (2, 4, 6-trioxohexahidropirimidina). Los barbitúricos incluyen, entre otros, amobarbital, aprobarbotal, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de barbitúricos que pueden usarse en la presente invención, incluyen entre otros, anfetaminas así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 Los estimulantes se refieren a fármacos que estimulan el sistema nervioso central. Los estimulantes incluyen, entre otros, anfetaminas, tales como anfetamina, complejo de dextroanfetamina y resina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de estimulantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, entre otros, benzodiacepinas, así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables según se describe en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 La Figura 1 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de los comprimidos del Ejemplo 7.1 antes (lado izquierdo) y después (lado derecho) de la prueba de resistencia a la rotura usando el aparato Schleuniger Modelo 6D.

La Figura 2 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de comprimidos del Ejemplo 7.2 antes (lado izquierdo) y después (lado derecho) de la prueba de resistencia a la rotura usando el aparato Schleuniger Modelo 6D.

30 La Figura 3 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de comprimidos del Ejemplo 7.3 antes (lado izquierdo) y después (lado derecho) de la prueba de resistencia a la rotura usando un aparato Schleuniger Modelo 6D.

35 La Figura 4 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.1 después del aplanado con una prensa de banco manual Carver (modelo de unidad hidráulica n.º 3912).

La Figura 5 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.2 después del aplanado con una prensa de banco manual Carver (modelo de unidad hidráulica n.º 3912).

40 La Figura 6 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.3 después del aplanado con una prensa de banco manual Carver (modelo de unidad hidráulica n.º 3912).

La Figura 7 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.1 después de 10 golpes de martillo efectuados manualmente.

45 La Figura 8 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.2 después de 10 golpes de martillo efectuados manualmente.

La Figura 9 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.3 después de 10 golpes de martillo efectuados manualmente.

La Figura 10 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 13.1.

La Figura 11 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 13.2.

50 La Figura 12 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 13.3.

- La Figura 13 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 13.4.
- La Figura 14 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 13.5.
- La Figura 15 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 14.1.
- La Figura 16 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 14.2.
- 5 La Figura 17 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 14.3.
- La Figura 18 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 14.4.
- La Figura 19 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 14.5.
- La Figura 20 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 13.1 (curado durante 30 minutos, no recubierto).
- 10 10 La Figura 21 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 13.2 (curado durante 30 minutos, no recubierto).
- La Figura 22 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 13.3 (curado durante 30 minutos, no recubierto).
- 15 15 La Figura 23 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 13.4 (curado durante 30 minutos, no recubierto).
- La Figura 24 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 13.5 (curado durante 30 minutos, no recubierto).
- La Figura 25 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 17.1 (curado durante 15 minutos a 72°C, recubierto).
- 20 20 La Figura 26 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 18.2 (curado durante 15 minutos a 72°C, recubierto).
- La Figura 27 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 14.1 (curado durante 1 hora, recubierto).
- 25 25 La Figura 28 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 14.2 (curado durante 1 hora, recubierto).
- La Figura 29 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 14.3 (curado durante 1 hora, recubierto).
- La Figura 30 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 14.4 (curado durante 1 hora, recubierto).
- 30 30 La Figura 31 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 14.5 (curado durante 1 hora, recubierto).
- La Figura 32 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 16.1 (curado durante 15 minutos, recubierto).
- 35 35 La Figura 33 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 16.2 (curado durante 15 minutos, recubierto).
- La Figura 34 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 21 realizada con un comprimido del Ejemplo 16.1 (curado durante 15 minutos, recubierto) y con un comprimido comercial de Oxycontin™ de 60 mg.
- La Figura 35 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 21 realizada con un comprimido del Ejemplo 16.2 (curado durante 15 minutos, recubierto) y con un comprimido comercial de Oxycontin™ de 80 mg.
- 40 40 La Figura 36 muestra el perfil de la concentración plasmática media de oxicodona con respecto al tiempo en escala lineal [Población: Análisis completo (**Estado de Alimentación**)] de acuerdo con el Ejemplo 26.
- La Figura 37 muestra el perfil de la concentración plasmática media de oxicodona con respecto al tiempo en escala logarítmico-lineal [población: Análisis completo (**Estado de Alimentación**)] de acuerdo con el Ejemplo 26.

La Figura 38 muestra el perfil de la concentración plasmática media de oxicodona con respecto al tiempo en escala lineal [población: Análisis completo (**Estado de Ayuno**)] de acuerdo con el Ejemplo 26.

La Figura 39 muestra el perfil de la concentración plasmática media de oxicodona con respecto al tiempo en escala logarítmico-lineal [población: Análisis completo (**Estado de Ayuno**)] de acuerdo con el Ejemplo 26.

5 La Figura 40 muestra imágenes representativas de comprimidos de OxyContinTM de 10mg aplastados y comprimidos aplastados del Ejemplo 7.2, de acuerdo con el Ejemplo 27.

La Figura 41 muestra imágenes representativas de comprimidos del Ejemplo 7.2 y de OxyContinTM de 10mg molidos antes y después de 45 minutos de disolución, de acuerdo con el Ejemplo 27.

10 La Figura 42 muestra perfiles de disolución de comprimidos del Ejemplo 7.2 molidos y comprimidos de OxyContinTM de 10 mg aplastados, de acuerdo con el Ejemplo 27.

La Figura 43 muestra gráficos de distribución del tamaño de las partículas de comprimidos molidos (Comprimidos de OxyContinTM de 10 mg, del Ejemplo 7.2 y del Ejemplo 14.5), de acuerdo con el Ejemplo 27.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

(a) combinar al menos

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y

(2) al menos un agente activo,

20 para formar una composición;

(b) dar forma a la composición para formar una formulación de matriz de liberación prolongada; y

25 (c) curar dicha formulación de matriz de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado que consiste en someter la formulación de matriz de liberación prolongada a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de al menos aproximadamente 1 minuto. Preferentemente, el curado se lleva a cabo a presión atmosférica.

En una cierta realización, la presente invención trata sobre un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

(a) combinar al menos

30 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo,

para formar una composición;

(b) dar forma a la composición para formar una formulación de matriz de liberación prolongada; y

35 (c) curar dicha formulación de matriz de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado que consiste en someter la formulación de matriz de liberación prolongada a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos 5 minutos. Preferentemente, el curado se lleva a cabo a presión atmosférica.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

40 (a) combinar al menos

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y

(2) al menos un agente activo,

para formar una composición;

(b) dar forma a la composición para formar una formulación de matriz de liberación prolongada; y

(c) curar dicha formulación de matriz de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado en la que dicho óxido de polietileno se funde al menos parcialmente.

5 Preferentemente, el curado se lleva a cabo a presión atmosférica.

En ciertas realizaciones, a la composición se le da forma en la etapa b) para formar una formulación de matriz de liberación prolongada en forma de comprimido. Para dar forma a la formulación de matriz de liberación prolongada en forma de comprimido, se puede usar un proceso de compresión directa. La compresión directa es un proceso sencillo y eficaz para dar forma a comprimidos evitando etapas de procesos como la granulación por vía húmeda. Sin embargo, se puede usar cualquier otro proceso conocido en la técnica para elaborar comprimidos, tal como la granulación por vía húmeda y la posterior compresión de los gránulos para formar comprimidos.

10 En una realización, el curado de la formulación de matriz de liberación prolongada en la etapa c) comprende al menos una etapa de curado en la que el óxido de polietileno de alto peso molecular en la formulación de matriz de liberación prolongada, se funde al menos parcialmente. Por ejemplo, se funde al menos aproximadamente 20% o al menos aproximadamente 30% del óxido de polietileno de alto peso molecular en la formulación de matriz de liberación prolongada. Preferentemente, se funde al menos aproximadamente 40% o al menos aproximadamente 50%, con mayor preferencia, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 75% o al menos aproximadamente 90% del óxido de polietileno de alto peso molecular en la formulación de matriz de liberación prolongada. En una realización preferida, se funde aproximadamente 100% del óxido de polietileno de alto peso molecular.

15 En otras realizaciones, el curado de la formulación de matriz de liberación prolongada en la etapa c) comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación de matriz de liberación prolongada se somete a una temperatura elevada durante un cierto periodo de tiempo. En dichas realizaciones, la temperatura empleada en la etapa c) es decir, la temperatura de curado, es al menos tan alta como la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que el curado a una temperatura que es al menos tan alta como la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular provoca que las partículas del óxido de polietileno al menos se adhieran unas a otras o que incluso se fusionen. De acuerdo con algunas realizaciones, la temperatura de curado es al menos aproximadamente 60 °C o al menos aproximadamente 62 °C o varía desde aproximadamente 62 °C hasta aproximadamente 90 °C, o desde aproximadamente 62 °C hasta aproximadamente 85 °C, o desde aproximadamente 62 °C hasta aproximadamente 80 °C, o desde aproximadamente 65 °C hasta aproximadamente 90 °C, o desde aproximadamente 65 °C hasta aproximadamente 85 °C, o desde aproximadamente 65 °C hasta aproximadamente 80 °C. La temperatura de curado varía preferentemente desde aproximadamente 68 °C hasta aproximadamente 90 °C o desde aproximadamente 68 °C hasta aproximadamente 85 °C, o desde aproximadamente 68 °C hasta aproximadamente 80 °C, con mayor preferencia desde aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 90 °C, o desde aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 85 °C, o desde aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 80 °C, con la mayor preferencia desde aproximadamente 72 °C hasta aproximadamente 90 °C, o desde aproximadamente 72 °C hasta aproximadamente 85 °C, o desde aproximadamente 72 °C hasta aproximadamente 80 °C. La temperatura de curado puede ser al menos aproximadamente 60 °C o al menos aproximadamente 62 °C, pero menor que aproximadamente 90 °C o menor que aproximadamente 80 °C. Preferentemente, está en el intervalo de entre aproximadamente 62 °C y aproximadamente 72 °C, en particular entre aproximadamente 68 °C y aproximadamente 72 °C. Preferentemente, la temperatura de curado es al menos tan alta como el límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular o al menos aproximadamente 62 °C, o al menos aproximadamente 68 °C. Con mayor preferencia, la temperatura de curado está dentro del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular o es al menos aproximadamente 70 °C. Con mayor preferencia aún, la temperatura de curado es al menos tan alta como el límite superior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular o al menos aproximadamente 72 °C. En una realización alternativa, la temperatura de curado es más alta que el límite superior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo la temperatura de curado es al menos aproximadamente 75 °C o al menos aproximadamente 80 °C.

20 En aquellas realizaciones en las que el curado de la formulación de matriz de liberación prolongada en la etapa c) comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación de matriz de liberación prolongada se somete a una temperatura elevada durante un cierto periodo de tiempo, a este periodo de tiempo en lo sucesivo se le hace referencia como tiempo de curado. Para la medición del tiempo de curado, se define un punto de inicio y un punto final de la etapa de curado. A efectos de la presente invención, el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que se alcanza la temperatura de curado.

25 En ciertas realizaciones, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma de tipo meseta entre el punto de inicio y el punto final del curado. En dichas realizaciones, el punto final de la etapa de curado

5 se define como el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce, por ejemplo, mediante la finalización o reducción del calentamiento y/o mediante el comienzo de una etapa posterior de enfriamiento, y la temperatura posteriormente cae por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62° C. Cuando se alcanza la temperatura de curado y por lo tanto se inicia la etapa de curado, pueden producirse desviaciones con respecto a la temperatura de curado en el transcurso de la etapa de curado. Dichas desviaciones se toleran mientras no excedan un valor de aproximadamente \pm 10° C, preferentemente, aproximadamente \pm 6° C y con mayor preferencia aproximadamente \pm 3° C. Por ejemplo, si se va a mantener una temperatura de curado de al menos aproximadamente 75° C, la temperatura medida puede aumentar temporalmente a un valor de aproximadamente 85° C, de forma preferente aproximadamente 81° C y con mayor preferencia aproximadamente 78° C, y la temperatura medida también puede caer temporalmente a un valor de aproximadamente 65° C, de forma preferente aproximadamente 69° C y con mayor preferencia aproximadamente 72° C. En casos de una mayor disminución de la temperatura y/o en el caso de que la temperatura caiga por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62° C, la etapa de curado se interrumpe, es decir se alcanza un punto final. Se puede comenzar el curado nuevamente al alcanzar la temperatura de curado.

10 En otras realizaciones, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma parabólica o triangular entre el punto de inicio y el punto final del curado. Lo anterior significa que después del punto de inicio, es decir, el instante de tiempo en el que se alcanza la temperatura de curado, la temperatura aumenta más para alcanzar un máximo y a continuación disminuye. En dichas realizaciones, el punto final de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura cae por debajo de la temperatura de curado.

15 En este contexto, debe señalarse que dependiendo del aparato usado para el curado, al que se denominará en lo sucesivo, aparato para curado, se pueden medir diferentes tipos de temperatura dentro del aparato para curado para caracterizar la temperatura de curado.

20 En ciertas realizaciones, la etapa de curado puede realizarse en un horno. En dichas realizaciones, se mide la temperatura dentro del horno. Basándose en lo anterior, cuando la etapa de curado se realiza en un horno, la temperatura de curado se define como la temperatura interior objetivo del horno y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura dentro del horno alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce, y la temperatura dentro del horno cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo, inferior a aproximadamente 62° C, en un perfil de temperatura de tipo meseta o (2) el instante de tiempo en el que la temperatura dentro del horno cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferentemente, la etapa de curado comienza cuando la temperatura dentro del horno alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C. En las realizaciones preferidas, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en la que la temperatura de curado, es decir, la temperatura dentro del horno, es preferentemente, al menos de aproximadamente 68° C, por ejemplo aproximadamente 70° C o aproximadamente 72° C, o aproximadamente 73° C, o yace dentro del intervalo de entre aproximadamente 70° C y aproximadamente 75° C, y el tiempo de curado está preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 20 horas, con mayor preferencia desde aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 15 horas, o desde aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 4 horas o desde aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 horas. Con mayor preferencia, el tiempo de curado está en el intervalo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 90 minutos.

25 En otras realizaciones, el curado se realiza en aparatos para curado que son calentados por un flujo de aire y comprende un suministro de aire caliente (entrada) y una extracción, como por ejemplo un bombo de recubrimiento o lecho fluidizado. A dichos aparatos de curado se les denominará en adelante aparatos de convección para curado. En dichos aparatos de curado, es posible medir la temperatura del aire de entrada, es decir, la temperatura del aire caliente que entra al aparato de convección para curado y/o la temperatura del aire de escape, es decir, la temperatura del aire que sale del aparato de convección para curado. Es posible además, determinar o al menos calcular la temperatura de las formulaciones dentro del aparato de convección para curado durante la etapa de curado, por ejemplo, al usar instrumentos infrarrojos para la medición de la temperatura, como una pistola IR o al medir la temperatura usando una sonda de temperatura que se colocó dentro del aparato de curado cerca de las formulaciones de matrices de liberación prolongada. Basándose en lo anterior, cuando la etapa de curado se realiza en un aparato de convección para curado, la temperatura de curado puede definirse y el tiempo de curado puede medirse como se describe a continuación.

30 En una realización, cuando el tiempo de curado se mide de acuerdo con el método 1, la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo del aire de entrada y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura del aire de entrada alcanza la temperatura de curado. El punto final

de la etapa de curado se define como (1) el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce, y la temperatura del aire de entrada cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo menor que aproximadamente 62° C, en un perfil de temperatura de tipo meseta o (2) el instante de tiempo en el que la temperatura del aire de entrada cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferentemente, la etapa de curado comienza de acuerdo con el método 1, cuando la temperatura del aire de entrada alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, con mayor preferencia, al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C. En una realización preferida, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en la que la temperatura de curado, es decir, la temperatura objetivo del aire de entrada, es preferentemente, al menos aproximadamente 72° C, por ejemplo aproximadamente 75° C y el tiempo de curado, el cual se mide de acuerdo con el método 1, está preferentemente, dentro del intervalo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 2 horas, por ejemplo aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 1 hora.

En otra realización, en la que el tiempo de curado se mide de acuerdo al método 2, la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo del aire de escape y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura del aire de escape alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce, y la temperatura del aire de escape cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo menor que aproximadamente 62° C, en un perfil de temperatura de tipo meseta o (2) el instante de tiempo en el que la temperatura del aire de escape cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferentemente, la etapa de curado comienza de acuerdo con el método 2, cuando la temperatura del aire de escape alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, con mayor preferencia, al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C. En realizaciones preferidas, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en la que la temperatura de curado, es decir, la temperatura objetivo del aire de escape, es preferentemente, al menos aproximadamente 68° C, al menos aproximadamente 70° C o al menos aproximadamente 72° C, por ejemplo, la temperatura objetivo del aire de escape es aproximadamente 68° C, aproximadamente 70° C, aproximadamente 72° C, aproximadamente 75° C, o aproximadamente 78° C, y el tiempo de curado, el cual se mide de acuerdo con el método 2 está preferentemente, dentro del intervalo de entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 2 horas, preferentemente, desde aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 90 minutos, por ejemplo, el tiempo de curado es aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 70 minutos, aproximadamente 75 minutos o aproximadamente 90 minutos. En una realización con mayor preferencia, el tiempo de curado, el cual se mide de acuerdo con el método 2, está en el intervalo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora.

En una realización adicional, en la que el tiempo de curado se mide de acuerdo con el método 3, la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo de las formulaciones de matrices de liberación prolongada y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura de las formulaciones de matrices de liberación prolongada, la cual puede medirse por ejemplo mediante una pistola IR, alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura de las formulaciones de matrices de liberación prolongada cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo menor que aproximadamente 62° C, en un perfil de temperatura de tipo meseta o (2) el instante de tiempo en el que la temperatura de las formulaciones de matrices de liberación prolongada cae por debajo de la temperatura de curado en una perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferentemente, la etapa de curado comienza de acuerdo con el método 3, en el que la temperatura de las formulaciones de matrices de liberación prolongada alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, con mayor preferencia, de al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C.

Aún, en otra realización, en la que el tiempo de curado se mide de acuerdo con el método 4, la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo que se mide usando una sonda de temperatura, como el termopar de alambre, que se colocó dentro del aparato de curado cerca de las formulaciones de matrices de liberación prolongada y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura que se mide usando una sonda de temperatura que se colocó dentro del aparato de curado cerca de las formulaciones de matrices de liberación prolongada, alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura medida usando la sonda de temperatura cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso

5 molecular, por ejemplo menor que aproximadamente 62° C, en un perfil de temperatura de tipo meseta o (2) el instante de tiempo en el que la temperatura que se mide usando la sonda de temperatura cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferentemente, la etapa de curado comienza de acuerdo con el método 4, cuando la temperatura que se mide usando una sonda de temperatura que se colocó dentro del aparato de curado cerca de las formulaciones de matrices de liberación prolongada alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, con mayor preferencia, de al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C. En una realización preferida, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, cuando la temperatura de curado, es decir la temperatura objetivo que se mide usando una sonda de temperatura que se colocó dentro del aparato de curado cerca de las formulaciones de matrices de liberación prolongada es preferentemente, al menos de aproximadamente 68° C, por ejemplo es aproximadamente 70° C, y el tiempo de curado, el cual se mide de acuerdo al método 4, está preferentemente, dentro del intervalo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 2 horas, por ejemplo el tiempo de curado es aproximadamente 60 minutos o aproximadamente 90 minutos.

10 15 Si el curado se realiza en un aparato de convección para curado, el tiempo de curado puede medirse por cualquiera de los métodos 1, 2, 3 ó 4. En una formulación preferida, el tiempo de curado se mide de acuerdo al método 2.

20 25 En ciertas realizaciones, la temperatura de curado se define como un intervalo de temperaturas objetivo, por ejemplo, la temperatura de curado se define como una temperatura objetivo del aire de entrada o un intervalo de temperaturas objetivo del aire de escape. En dichas realizaciones, el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que se alcanza el límite inferior del intervalo de temperaturas objetivo y el punto final de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce, y la temperatura cae posteriormente por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas objetivo en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo menor que aproximadamente 62° C.

30 35 40 45 50 55 El tiempo de curado, es decir, el periodo de tiempo en que la formulación de matriz de liberación prolongada es sometida a una temperatura de curado, el cual puede, por ejemplo, medirse de acuerdo con los métodos 1, 2, 3 y 4 según se ha descrito anteriormente, es al menos aproximadamente 1 minuto o al menos aproximadamente 5 minutos. El tiempo de curado puede variar desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 24 horas o desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 20 horas, o desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 15 horas, o desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 10 horas, o desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 5 horas dependiendo de la composición específica en la formulación y de la temperatura de curado. El parámetro de la composición, el tiempo de curado y la temperatura de curado se eligen para alcanzar la resistencia a la manipulación indebida según se describe en el presente documento. De acuerdo con ciertas realizaciones, el tiempo de curado varía desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 30 minutos. De acuerdo con realizaciones adicionales, en las que la temperatura de curado es al menos aproximadamente 60° C o al menos aproximadamente 62° C, preferentemente, al menos aproximadamente 68° C, al menos aproximadamente 70° C, al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C, o varía desde aproximadamente 62° C hasta aproximadamente 85° C, o desde aproximadamente 65° C hasta aproximadamente 85° C, el tiempo de curado es preferentemente al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 60 minutos, al menos aproximadamente 75 minutos, al menos aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos. En realizaciones adicionales, en las que la temperatura de curado es por ejemplo al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, preferentemente al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C, o varía desde aproximadamente 62° C hasta aproximadamente 80° C, desde aproximadamente 65° C hasta aproximadamente 80° C, desde aproximadamente 68° C hasta aproximadamente 80° C, desde aproximadamente 70° C hasta aproximadamente 80° C o desde aproximadamente 72° C hasta aproximadamente 80° C, el tiempo de curado es preferentemente al menos aproximadamente 1 minuto o al menos aproximadamente 5 minutos. Con mayor preferencia, el tiempo de curado es al menos aproximadamente 10 minutos, al menos aproximadamente 15 minutos o al menos aproximadamente 30 minutos. En ciertas realizaciones, el tiempo de curado puede elegirse para que sea lo más corto posible mientras se está alcanzando la resistencia a la manipulación indebida deseada. Por ejemplo, el tiempo de curado, preferentemente, no excede aproximadamente 5 horas, con mayor preferencia no excede aproximadamente 3 horas y con mayor preferencia no excede las 2 horas. Preferentemente, el tiempo de curado está en el intervalo de entre aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 5 horas, desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 3 horas, desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 2 horas o desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 1 hora. Cualquier combinación de las temperaturas de curado y los tiempos de curado que se dan a conocer en el presente documento están dentro del ámbito de la presente invención.

60 En ciertas realizaciones, la composición sólo se somete a una temperatura de curado hasta que el óxido de polietileno de alto peso molecular presente en la formulación de matriz de liberación prolongada haya alcanzado su temperatura de reblandecimiento y/o se funde al menos parcialmente. En ciertas realizaciones, el tiempo de curado

5 puede ser menor que aproximadamente 5 minutos, por ejemplo, el tiempo de curado puede variar desde aproximadamente 0 minutos hasta aproximadamente 3 horas o desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 2 horas, o desde aproximadamente 2 minutos hasta aproximadamente 1 hora. El curado inmediato es posible al elegir un aparato de curado que permite un calentamiento inmediato del óxido de polietileno de alto peso molecular en la formulación de matriz de liberación prolongada alcance su temperatura de reblandecimiento, de manera que el óxido de polietileno de alto peso molecular se funda al menos parcialmente. Dichos aparatos de curado son, por ejemplo, hornos microondas, aparatos de ultrasonido, aparatos de radiación con luz como los aparatos de radiación UV, campos de frecuencia ultra alta (UHF) o cualquier método conocido para los expertos en la materia.

10 Los expertos son conscientes de que el tamaño de la formulación de matriz de liberación prolongada puede determinar el tiempo de curado y la temperatura de curado requeridos para alcanzar la resistencia deseada a la manipulación indebida. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que en el caso de una formulación de matriz de liberación prolongada grande, como un comprimido grande, es necesario un periodo de curado más largo para conducir el calor hacia el interior de la formulación que para el caso de las formulaciones correspondientes de menor tamaño. Una temperatura más alta hace que aumente el índice de conductividad térmica y, 15 por lo tanto, que disminuya el tiempo de curado requerido.

20 La etapa de curado c) puede realizarse en un horno. De manera ventajosa, la etapa de curado c) se realiza en un lecho de formulaciones de matrices de liberación prolongada de flujo libre como por ejemplo, en un bombo de recubrimiento. El bombo de recubrimiento permite una etapa eficaz de curado con lotes, a la cual le puede seguir posteriormente una etapa de recubrimiento sin necesidad de transferir las formas de dosificación, por ejemplo, los comprimidos. Dicho proceso puede comprender las etapas de:

25 (a) combinar al menos

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y

30 (2) al menos un agente activo,

25 para formar una composición;

(b) dar forma a dicha composición para formar la formulación de matriz de liberación prolongada en forma de un comprimido mediante compresión directa;

35 (c) curar dicho comprimido mediante

30 - someter un lecho de comprimidos de flujo libre a una temperatura desde aproximadamente 62 °C hasta aproximadamente 90° C, preferentemente, desde aproximadamente 70° C hasta aproximadamente 90° C durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto o al menos aproximadamente 5 minutos, preferentemente, de al menos aproximadamente 30 minutos, en un bombo de recubrimiento, y

35 - posteriormente enfriar el lecho de comprimidos de flujo libre a una temperatura inferior a aproximadamente 50° C;

40 y posteriormente

(d) recubrir la forma de dosificación en dicho bombo de recubrimiento.

En ciertas realizaciones, una etapa de curado adicional puede seguir después de la etapa d) de recubrimiento de la forma de dosificación. Una etapa de curado adicional puede realizarse como se describe para la etapa de curado c). En esas realizaciones, preferentemente, la temperatura de curado de la etapa de curado adicional es al menos 40 aproximadamente 70° C, al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C, y el tiempo de curado está preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora, por ejemplo, aproximadamente 30 minutos.

En ciertas realizaciones a la composición se le adiciona un antioxidante, por ejemplo, BHT (hidroxitolueno butilado).

45 En ciertas realizaciones, la etapa de curado c) conduce a la disminución en la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada, de manera que la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada curada es menor que la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada anterior a la etapa de curado c). Preferentemente, la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada curada en comparación con la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada no curada disminuye por el menos aproximadamente 0,5%. Con mayor preferencia, la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada curada en comparación con la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada no curada disminuye en por lo menos

aproximadamente 0,7%, al menos aproximadamente 0,8%, al menos aproximadamente 1,0%, al menos aproximadamente 2,0 ó al menos aproximadamente 2,5%. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que la formulación de matriz de liberación prolongada, debido a la ausencia de presión elevada durante la etapa de curado c), se expande, dando como resultado una disminución en la densidad.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada en la forma de dosificación sólida, oral, de liberación prolongada, preferentemente, en un forma de dosificación que contiene HCl de oxicodona como agente activo, es igual a o menor que aproximadamente 1,20 g/cm³. Preferentemente, es igual a o menor que aproximadamente 1,19 g/ cm³, igual a o menor que aproximadamente 1,18 g/cm³, o igual a o menor que aproximadamente 1,17 g/cm³. Por ejemplo, la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada está en el intervalo de entre aproximadamente 1,10 g/cm³ y aproximadamente 1,20 g/cm³, entre 10 aproximadamente 1,11 g/cm³ y aproximadamente 1,20 g/cm³ o entre aproximadamente 1,11 g/cm³ y aproximadamente 1,19 g/cm³. Preferentemente, está en el intervalo de entre aproximadamente 1,12 g/cm³ y aproximadamente 1,19 g/cm³ o entre aproximadamente 1,13 g/cm³ y aproximadamente 1,19 g/cm³, con mayor preferencia entre aproximadamente 1,13 g/cm³ y aproximadamente 1,18 g/cm³.

15 Preferentemente, la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada se determina por el Principio de Arquímedes usando un líquido de densidad conocida (ρ_0). La formulación de matriz de liberación prolongada en primer lugar se pesa en el aire y a continuación se sumerge en un líquido y se pesa. A partir de estos dos pesos, la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada ρ puede determinarse mediante la ecuación:

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0$$

20 en la que ρ es la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada, A es el peso de la formulación de matriz de liberación prolongada en aire, B es el peso de la formulación de matriz de liberación prolongada cuando está inmersa en un líquido y ρ_0 es la densidad del líquido a una temperatura dada. Un líquido apropiado de densidad conocida ρ_0 es por ejemplo, hexano.

25 Preferentemente, la densidad de una formulación de matriz de liberación prolongada se mide usando una balanza de carga superior Mettler Toledo, Modelo n.º AB 135-S/FACT, n.º de serie 1127430072 y un kit de determinación de densidad 33360. Preferentemente, el hexano se usa como líquido de densidad conocida ρ_0 .

Los valores de densidad en este documento se corresponden con la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada a temperatura ambiente.

30 Preferentemente, la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada se refiere a la densidad de la formulación no recubierta, por ejemplo a la densidad de un núcleo. En aquellas realizaciones en las que la formulación de matriz de liberación prolongada está recubierta, por ejemplo en las que la formulación de matriz de liberación prolongada se somete a una etapa de recubrimiento d) después de la etapa de curado c), la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada se mide preferentemente, antes de la realización de la etapa de recubrimiento o al retirar el recubrimiento de una formulación de matriz de liberación prolongada recubierta y 35 posteriormente midiendo la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada no recubierta.

40 En las realizaciones descritas anteriormente, puede usarse el óxido de polietileno de alto peso molecular que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado desde 2.000.000 hasta 15.000.000 ó desde 4.000.000 hasta 8.000.000. En particular, pueden usarse óxidos de polietileno que tienen, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de 2.000.000, 4.000.000, 7.000.000 u 8.000.000. En particular, pueden usarse óxidos de polietileno que tienen, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de 4.000.000.

45 En realizaciones en las que la composición comprende además al menos un óxido de polietileno de bajo peso molecular se usan óxidos de polietileno que tienen, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000, como los óxidos de polietileno que tienen, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado desde 100.000 hasta 900.000. Específicamente, la adición de dichos óxidos de polietileno de bajo peso molecular puede usarse para adaptar la velocidad de liberación de manera que aumente la velocidad de liberación de una formulación que de otra forma proporciona una velocidad de liberación muy lenta para el propósito específico. En dichas realizaciones, puede usarse al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de 100.000.

50 En ciertas realizaciones, la composición comprende al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000 y al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000, en los que la composición comprende al menos 10% (en peso) a al menos aproximadamente 20% (en peso) de óxido de polietileno

que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000. En esas realizaciones, la temperatura de curado es menor que aproximadamente 80°C o incluso menor que aproximadamente 77°C.

5 En ciertas realizaciones, el contenido total de óxido de polietileno en la composición es al menos aproximadamente 80% (en peso). Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que un alto contenido de óxido de polietileno proporciona una resistencia a la manipulación indebida según lo descrito en el presente documento, como la resistencia a la rotura y la resistencia a la extracción con alcohol. De acuerdo con esas realizaciones, el agente activo es clorhidrato de oxicodona y la composición comprende más que aproximadamente 5% (en peso) de clorhidrato de oxicodona.

10 En ciertas realizaciones, el contenido en la composición de al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000 es al menos aproximadamente 80% (en peso). En ciertas realizaciones, el contenido en la composición de al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, es al menos aproximadamente 85% o al menos aproximadamente 90% (en peso). En ciertas realizaciones, un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 4.000.000 ó al menos 7.000.000. En esas realizaciones, el agente activo es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona, a pesar de que otros agentes activos también pueden ser usados de acuerdo con este aspecto de la invención, y la composición comprende más que aproximadamente 5% (en peso) de clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona.

15 En ciertas realizaciones en las que la cantidad del fármaco en la composición es al menos aproximadamente 20% (en peso), el contenido de óxido de polietileno puede ser tan bajo como aproximadamente 75% (en peso). En otra realización, en la que la cantidad del fármaco en la composición está en el intervalo de entre aproximadamente 25 % (en peso) y aproximadamente 35 % (en peso), el contenido de óxido de polietileno puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 65% (en peso) y aproximadamente 75% (en peso). Por ejemplo, en realizaciones en las que la cantidad del fármaco en la composición es aproximadamente 32 % (en peso), el contenido de óxido de polietileno puede ser aproximadamente 67% (en peso).

20 En ciertas realizaciones de la invención, se adicionó estearato de magnesio durante o después del proceso de curado/etapa de curado para evitar que los comprimidos se pegaran. En esas realizaciones, se adicionó estearato de magnesio al final del proceso de curado/etapa de curado antes de enfriar los comprimidos o durante el enfriamiento de los comprimidos. Otros agentes antiadherentes que pueden ser usados podrían ser talco, sílica, sílica fumada, dióxido de sílica coloidal, estearato de calcio, cera de carnaúba, ceras y alcoholes grasos de cadena larga, tales como ácido esteárico y alcohol estearílico, aceite mineral, parafina, microcelulosa cristalina, glicerina, propinenglicol y polietilenglicol. Adicional o alternativamente, el recubrimiento puede iniciarse a temperatura alta.

25 En ciertas realizaciones, en las que la etapa de curado c) se realiza en un bombo de recubrimiento, se puede evitar que los comprimidos se peguen o se pueden separar los comprimidos pegados al aumentar la velocidad del bombo durante la etapa de curado o después de la etapa de curado; en el último caso, por ejemplo, antes o durante el enfriamiento de los comprimidos. Se aumenta la velocidad del bombo hasta una velocidad en la que todos los comprimidos estén separados o que no haya pegajosidad.

30 En ciertas realizaciones de la invención, se aplica un recubrimiento pelicular inicial o una fracción de un recubrimiento pelicular antes de llevar a cabo la etapa de curado c). Este recubrimiento pelicular proporciona un "sobrerrecubrimiento" para que los comprimidos o formulaciones de matrices de liberación prolongada funcionen como agente antiadherente, es decir, para evitar que las formulaciones o comprimidos se adhieran entre sí. En ciertas de estas realizaciones el recubrimiento pelicular que se aplica antes de la etapa de curado es un recubrimiento pelicular Opadry. Después de la etapa c) de curado, se puede realizar una etapa adicional de recubrimiento pelicular.

35 En ciertas realizaciones de la invención, la presente invención abarca, además, toda forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que se pueda obtener mediante un proceso de acuerdo a cualquier proceso, según se ha descrito anteriormente.

40 Independientemente, la presente invención además está dirigida a formas de dosificación farmacéutica sólidas, orales, de liberación prolongada.

45 En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a formas de dosificación farmacéutica sólidas,, orales, de liberación prolongada, que comprenden una formulación de matriz de liberación prolongada, que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados, en las que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplastados sin romperse, caracterizado por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplastado, que se corresponde con no más de aproximadamente 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplastado, y en las que dicho comprimido aplastado o los multiparticulados aplastados proporcionan una velocidad de disolución in-vitro cuando se mide en un Aparato 1 USP

(cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5; 0,75 y 1 horas, o a 0,5; 0,75; 1 y 1,5 horas, o a 0,5; 0,75; 1, 1,5 y 2 horas de disolución que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales en cada uno de dichos tiempos de muestreo con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

En esas realizaciones, el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos ser aplanados sin romperse, caracterizados porque un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 50%, o no más que aproximadamente 40%, o no más que aproximadamente 30%, o no más que aproximadamente 20%, o no más que aproximadamente 16% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en las que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, caracterizados porque la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5; 0,75 y 1 horas, o a 0,5; 0,75; 1 y 1,5 horas, o a 0,5; 0,75; 1, 1,5 y 2 horas de disolución que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 15 puntos porcentuales en cada uno de dichos tiempos de muestreo con respecto a la velocidad de disolución *in vitro* correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de comprimido o multiparticulados,

en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos ser aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados, y el comprimido de referencia, o los multiparticulados de referencia no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico sin enzimas (SGF) a 37 °C, está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40% (en peso) del agente activo liberado después de 0,5 horas.

En esas realizaciones, el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 50%, o no más que aproximadamente 40%, o no más que aproximadamente 30%, o no más que aproximadamente 20%, o no más que aproximadamente 16% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en las que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados, o el comprimido de referencia, o multiparticulados de referencia no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40% (en peso) del agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30% (en peso) del agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20% (en peso) del agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente 10 y aproximadamente 18% (en peso) del agente activo liberado después de 0,5 horas.

En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de comprimido o multiparticulados, en las que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en las que el comprimido aplanado o no aplanado, o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37 °C, caracterizados porque la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5; 0,75 y 1 horas, o a 0,5; 0,75; 1 y 1,5 horas, o a 0,5; 0,75; 1, 1,5 y 2 horas de disolución que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales en cada instante de tiempo de la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente medidos en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico sin enzimas (SGF) a 37 °C sin etanol, usando un comprimido de referencia aplanado y no aplanado, o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

En esas realizaciones, el comprimido o los multiparticulados pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 60%, o no más que aproximadamente 50%, o no más que aproximadamente 40%, o no más que aproximadamente 30%, o no más que aproximadamente 20%, o no más que aproximadamente 16% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en las que el comprimido o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que

5

cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizados porque la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5; 0,75 y 1 horas, o a 0,5; 0,75; 1 y 1,5 horas, o a 0,5; 0,75; 1, 1,5 y 2 horas de disolución que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales o no más de aproximadamente 15 puntos porcentuales en cada uno de dichos tiempos de muestreo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente medidos en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico sin enzimas (SGF) a 37° C sin etanol, usando un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

10

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de comprimido o multiparticulados,

15

en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado, o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% ó 0% a 37° C, está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40% (en peso) del agente activo liberado después de 0,5 horas.

20

En esas realizaciones, el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 50%, o no más que aproximadamente 40%, o no más que aproximadamente 30%, o no más que aproximadamente 20%, o no más que aproximadamente 16% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en las que el comprimido aplanado o no aplanado, o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% ó 0% a 37° C, está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40% (en peso) del agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30% (en peso) del agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20% (en peso) del agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente 10 y aproximadamente 18% (en peso) del agente activo liberado después de 0,5 horas.

25

30

Dichas formas de dosificación pueden prepararse según se ha descrito anteriormente. En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

35

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo, seleccionado preferentemente de analgésicos opioides; y

40

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno. La composición también puede comprender al menos aproximadamente 85 ó 90% (en peso) de óxido de polietileno. Según esas realizaciones en las que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno, el agente activo es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona, y la composición comprende más de aproximadamente 5% (en peso) de clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona.

45

En esas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000.

50

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 10 mg de clorhidrato de oxicodona; y

55

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 85% (en peso) de óxido de polietileno.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

5 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

10 (2) 15 mg ó 20 mg de clorhidrato de oxicodona; y en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

19 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

20 (2) 40 mg de clorhidrato de oxicodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 65% (en peso) de óxido de polietileno.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

29 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

33 (2) 60 mg u 80 mg de clorhidrato de oxicodona; y en la que la composición comprende al menos aproximadamente 60% (en peso) de óxido de polietileno.

37 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

41 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

45 (2) 8 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

49 en la que la composición comprende al menos aproximadamente 94% (en peso) de óxido de polietileno.

53 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

57 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en las mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

61 (2) 12 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

65 en la que la composición comprende al menos aproximadamente 92% (en peso) de óxido de polietileno.

69 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

73 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en las mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

77 (2) 32 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

81 en la que la composición comprende al menos aproximadamente 90% (en peso) de óxido de polietileno.

85 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

89 (1) al menos un agente activo, seleccionado preferentemente de analgésicos opioides;

(2) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(3) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000. En esas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno. La composición también puede comprender además al menos aproximadamente 85 ó 90% (en peso) de óxido de polietileno. Según esas realizaciones en las que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno, el agente activo es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona, y la composición comprende más que aproximadamente 5% (en peso) de clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona. La composición también puede comprender 15 a 30% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y 65 a 80% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular menor que 1.000.000, o la composición puede comprender al menos aproximadamente 20% (en peso) o al menos aproximadamente 30% (en peso) o al menos aproximadamente 50% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 800.000 ó al menos 900.000; y

(2) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides; y en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.

En ciertas realizaciones de la invención, la matriz de liberación prolongada tiene una densidad que es igual a o menor que aproximadamente 1,20 g/cm³. En esas realizaciones, la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada es igual a o menor que aproximadamente 1,19 g/cm³, preferentemente igual a o menor que aproximadamente 1,18 g/cm³, o igual a o menor que aproximadamente 1,17 g/cm³. Por ejemplo, la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada está en el intervalo de entre aproximadamente 1,10 g/cm³ y aproximadamente 1,20 g/cm³, entre aproximadamente 1,11 g/cm³ y aproximadamente 1,20 g/cm³, o entre aproximadamente 1,11 g/cm³ y aproximadamente 1,19 g/cm³. Preferentemente, está en el intervalo de entre aproximadamente 1,12 g/cm³ y aproximadamente 1,19 g/cm³ o entre aproximadamente 1,13 g/cm³ y aproximadamente 1,19 g/cm³, con mayor preferencia entre aproximadamente 1,13 g/cm³ y aproximadamente 1,18 g/cm³. Preferentemente, la densidad se determina mediante el principio de Arquímedes, según se ha descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

en la que la formulación de matriz de liberación prolongada, cuando se somete a una prueba de indentación tiene una fuerza de fractura de al menos aproximadamente 110 N.

En ciertas realizaciones de la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada tiene una fuerza de fractura de al menos aproximadamente 110 N, preferentemente de al menos aproximadamente 120 N, al menos aproximadamente 130 N o al menos aproximadamente 140 N, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 150 N, al menos aproximadamente 160 N o al menos aproximadamente 170 N, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 180 N, al menos aproximadamente 190 N o al menos aproximadamente 200 N.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que contiene al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en las mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

en la que la formulación de matriz de liberación prolongada, cuando se somete a una prueba de indentación tiene una distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura" de al menos aproximadamente 1,0 mm.

5 En ciertas realizaciones de la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada tiene una distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura" de al menos aproximadamente 1,0 mm o al menos aproximadamente 1,2 mm, preferentemente de al menos aproximadamente 1,4 mm, al menos aproximadamente 1,5 mm o al menos aproximadamente 1,6 mm, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 1,8 mm, al menos aproximadamente 1,9 mm o al menos aproximadamente 2,0 mm, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 2,2 mm, al menos aproximadamente 2,4 mm o al menos aproximadamente 2,6 mm.

10 En ciertas de dichas realizaciones de la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada tiene una fuerza de fractura de al menos aproximadamente 110 N, preferentemente de al menos aproximadamente 120 N, al menos aproximadamente 130 N o al menos aproximadamente 140 N, con mayor preferencia de al menos 150 N, al menos aproximadamente 160 N o al menos aproximadamente 170 N, con mayor preferencia de al menos 180 N, al menos aproximadamente 190 N o al menos aproximadamente 200 N, y/o una distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura" de al menos aproximadamente 1,0 mm o al menos 15 aproximadamente 1,2 mm, preferentemente de al menos aproximadamente 1,4 mm, al menos aproximadamente 1,5 mm o al menos aproximadamente 1,6 mm, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 1,8 mm, al menos aproximadamente 1,9 mm o al menos aproximadamente 2,0 mm, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 2,2 mm, al menos aproximadamente 2,4 mm o al menos aproximadamente 2,6 mm. La combinación de cualquiera de los valores antes mencionados de la fuerza de fractura y la distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura" se incluye en el ámbito de la presente invención.

20 En ciertas de dichas realizaciones, la formulación de matriz de liberación prolongada, cuando se somete a una prueba de indentación resiste un trabajo de al menos aproximadamente 0,06 J o al menos aproximadamente 0,08 J, preferentemente de al menos aproximadamente 0,09 J, al menos aproximadamente 0,11 J o al menos 25 aproximadamente 0,13 J, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 0,15 J, al menos aproximadamente 0,17 J o al menos aproximadamente 0,19 J, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 0,21 J, al menos aproximadamente 0,23 J o al menos aproximadamente 0,25 J, sin fracturarse.

25 Los parámetros "fuerza de fractura", "distancia de profundidad de penetración hasta la fractura" y "trabajo" se determinan en una prueba de indentación según se describió anteriormente, usando un Analizador de Textura tal como TA-XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). La fuerza de fractura y/o la "distancia de profundidad de penetración hasta la fractura" se pueden determinar usando una formulación de matriz de liberación prolongada recubierta o no recubierta. Preferentemente, la fuerza de fractura y/o la distancia de 30 "profundidad de penetración hasta la fractura" se determinan en la formulación de matriz de liberación prolongada no recubierta. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que un recubrimiento tal como el recubrimiento aplicado en la etapa d) del proceso de elaboración de la forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada según se describió anteriormente, no contribuye significativamente a la fuerza de fractura y/o la 35 distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura" observadas. Por lo tanto, la fuerza de fractura y/o la distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura" determinada para una formulación de matriz de liberación prolongada recubierta específica, no se espera que varíen substancialmente de los valores determinados para la formulación de matriz de liberación prolongada no recubierta correspondiente.

40 En ciertas realizaciones, la formulación de matriz de liberación prolongada tiene la forma de un comprimido o multiparticulados, y el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado. Preferentemente, el comprimido o multiparticulados individuales puede ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se 45 corresponde con no más que aproximadamente 50 %, o no más que aproximadamente 40%, o no más que aproximadamente 30%, o no más que aproximadamente 20%, o no más que aproximadamente 16% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes de ser aplanados.

45 Preferentemente, el aplanado de los comprimidos o de los multiparticulados individuales se realizó con una prensa de banco, tal como una prensa de banco estilo Carver, o un martillo según se describe anteriormente.

50 En ciertas de dichas realizaciones, la formulación de matriz de liberación prolongada tiene la forma de un comprimido o multiparticulados, y el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en las que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, caracterizados porque la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5; 0,75 y 1 horas, o a 0,5; 0,75; 1 y 1,5 horas o a 0,5; 0,75; 1, 1,5 y 2 horas de disolución que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales en cada uno de los dichos tiempos de muestreo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de 55

referencia no aplanados. Preferentemente, el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 50 %, o no más que aproximadamente 40%, o no más que aproximadamente 30%, o no más que aproximadamente 20%, o no más que aproximadamente 16% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes de ser aplanados, y en las que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, caracterizados porque la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5; 0,75 y 1 horas, o a 0,5; 0,75; 1 y 1,5 horas o a 0,5; 0,75; 1, 1,5 y 2 horas de disolución que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 15 puntos porcentuales en cada uno de dichos tiempos de muestreo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada tiene la forma de un comprimido o multiparticulados, y el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos ser aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado, o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37 °C, caracterizados porque la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5; 0,75 y 1 horas, o a 0,5; 0,75; 1 y 1,5 horas o a 0,5; 0,75; 1, 1,5 y 2 horas de disolución que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales en cada uno de los tiempos de muestreo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente, medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C sin etanol, usando un comprimido de referencia aplanado o no aplanado o multiparticulados de referencia aplanados o no aplanados, respectivamente. Preferentemente, el comprimido o los multiparticulados pueden ser al menos ser aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente 60 %, o no más que aproximadamente 50%, o no más que aproximadamente 40%, o no más que aproximadamente 30%, o no más que aproximadamente 20%, o no más que aproximadamente 16% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes de ser aplanados, y en la que dicho comprimido o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37 °C, caracterizados porque la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5; 0,75 y 1 horas, o a 0,5; 0,75; 1 y 1,5 horas o a 0,5; 0,75; 1, 1,5 y 2 horas de disolución que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 15% puntos porcentuales en cada uno de dichos tiempos de muestreo de la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente, medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C sin etanol, usando un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia aplanados o no aplanados, respectivamente.

En ciertas de dichas realizaciones, la formulación de matriz de liberación prolongada, cuando se somete a una fuerza máxima de aproximadamente 196 N o alrededor 439 N en una prueba de dureza del comprimido, no se rompe.

Preferentemente, la prueba de dureza del comprimido para determinar la resistencia a la rotura de las formulaciones de matrices de liberación prolongada se realiza en un Aparato Schleuniger según se describió anteriormente. Por ejemplo, la resistencia a la rotura se determina usando un Aparato Schleuniger 2E /106 y aplicando una fuerza máxima de aproximadamente 196 N, o un Aparato Schleuniger Model 6D y aplicando una fuerza máxima de aproximadamente 439 N.

Además se ha observado que las formulaciones de la presente invención se mantienen estables cuando son almacenadas, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada después de ser almacenada a 25 °C y con 60% de humedad relativa (RH) o a 40 °C y con 75% de humedad relativa (RH) durante por lo menos 1 mes, con mayor preferencia durante por lo menos 2 meses, durante por lo menos 3 meses o durante por lo menos 6 meses, proporciona una velocidad de disolución, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado en una 1 hora o a 1 y 2 horas, o a 1 y 4 horas, o a 1, 2 y 4 horas, o a 1, 4 y 12 horas, o a 1, 2, 4 y 8 horas o a 1, 2, 4, 8 y 12 horas de disolución que se desvía no más que aproximadamente 15 puntos porcentuales, preferentemente no más que aproximadamente 12 puntos porcentuales, o no más que aproximadamente 10 puntos porcentuales, con mayor preferencia no más que aproximadamente 8 puntos porcentuales, o no más que aproximadamente 6 puntos porcentuales, con mayor preferencia no más que aproximadamente 5 puntos porcentuales en cada uno de dichos tiempos de muestreo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente de una formulación de referencia antes del almacenamiento. Preferentemente, la formulación de matriz de liberación prolongada se almacena en frascos, como

frascos con 100 comprimidos. Cualquier combinación de los tiempos de almacenamiento, tiempos de muestreo de disolución y límites de desviación antes mencionados están dentro del ámbito de la presente invención.

Según un aspecto adicional de estabilidad de almacenamiento, la formulación de matriz de liberación prolongada después de ser almacenada a 25° C y con 60% de humedad relativa (RH) o a 40° C y con 75% de humedad relativa (RH) durante por lo menos 1 mes, con mayor preferencia durante por lo menos 2 meses, durante por lo menos 3 meses, o durante por lo menos 6 meses, contiene una cantidad de al menos un agente activo en % (en peso) con respecto a lo declarado en la etiqueta del agente activo para la formulación de matriz de liberación prolongada que que se desvía no más que aproximadamente 10 puntos porcentuales, preferentemente, no más que aproximadamente 8 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 6 puntos porcentuales, con mayor preferencia no más que aproximadamente 5 puntos porcentuales, o no más que aproximadamente 4 puntos porcentuales, o no más que aproximadamente 3 puntos porcentuales desde la cantidad correspondiente del agente activo en % (en peso) con respecto a lo declarado en la etiqueta del agente activo para la formulación de matriz de liberación prolongada de una formulación de referencia antes del almacenamiento. Preferentemente, la formulación de matriz de liberación prolongada se almacena en frascos, como frascos con 100 comprimidos. Cualquier combinación de los tiempos de almacenamiento y límites de desviación antes mencionados están dentro del ámbito de la presente invención.

Según esas realizaciones, el agente activo es clorhidrato de oxicodona.

Preferentemente, la cantidad de al menos un agente activo en % (en peso) con respecto a lo declarado en la etiqueta del agente activo para la formulación de matriz de liberación prolongada, se determina al extraer al menos un agente activo de la formulación de matriz de liberación prolongada y un análisis posterior usando una cromatografía líquida de alta resolución. En ciertas realizaciones, en las que al menos un agente activo es clorhidrato de oxicodona, preferentemente la cantidad de clorhidrato de oxicodona en % (en peso) con respecto a lo declarado en la etiqueta del clorhidrato de oxicodona para la formulación de matriz de liberación prolongada se determina al extraer el clorhidrato de oxicodona de la formulación de matriz de liberación prolongada con una mezcla de 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzima (SGF) bajo agitación magnética constante hasta que la formulación de matriz de liberación prolongada se disperse completamente o durante la noche y un análisis posterior usando una cromatografía líquida de alta resolución, preferentemente una cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa. En esas realizaciones, en las que la formulación de matriz de liberación prolongada tiene la forma de comprimidos, preferentemente la cantidad de clorhidrato de oxicodona en % (en peso) con respecto a lo declarado en la etiqueta de clorhidrato de oxicodona para los comprimidos, se determina al extraer el clorhidrato de oxicodona de dos sets de diez comprimidos cada uno con 900 mL de una mezcla de 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzima (SGF) bajo agitación magnética constante hasta que los comprimidos se dispersen completamente o durante la noche y un análisis posterior usando una cromatografía líquida de alta resolución, preferentemente una cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa. Preferentemente, los resultados de los ensayos son los valores de la media de dos mediciones.

En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está entre 12,5 y 55% (en peso) del agente activo liberado después de 1 hora, entre 25 y 65% (en peso) del agente activo liberado después de 2 horas, entre 45 y 85% (en peso) del agente activo liberado después de 4 horas, y entre 55 y 95% (en peso) del agente activo liberado después de 6 horas, y opcionalmente entre 75 y 100% (en peso) del agente activo liberado después de 8 horas. Preferentemente, la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, está entre 15 y 45% (en peso) del agente activo liberado después de 1 hora, entre 30 y 60% (en peso) del agente activo liberado después de 2 horas, entre 50 y 80% (en peso) del agente activo liberado después de 4 horas, y entre 60 y 90% (en peso) del agente activo liberado después de 6 horas, y opcionalmente entre 80 y 100 % (en peso) del agente activo liberado después de 8 horas. Con mayor preferencia, la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, está entre 17,5 y 35% (en peso) del agente activo liberado después de 1 hora, entre 35 y 55% (en peso) del agente activo liberado después de 2 horas, entre 55 y 75% (en peso) del agente activo liberado después de 4 horas, y entre 65 y 85% (en peso) del agente activo liberado después de 6 horas, y opcionalmente entre 85 y 100% (en peso) del agente activo liberado después de 8 horas.

En ciertas de dichas realizaciones, el agente activo es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona.

Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante el proceso según se describe en el presente documento.

En las realizaciones, según se ha descrito anteriormente, al comprimido se le puede dar forma mediante compresión directa de la composición y se puede curar al someter por lo menos dicho comprimido a una temperatura de al menos aproximadamente 60° C, al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C, al menos aproximadamente 70° C, al menos aproximadamente 72° C, o al menos aproximadamente 75° C durante un periodo de

tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto, al menos aproximadamente 5 minutos o al menos aproximadamente 15 minutos.

En ciertas realizaciones de la invención, el comprimido según se ha descrito anteriormente, puede estar recubierto con una capa de polvo de óxido de polietileno al aplicar una capa de polvo de óxido de polietileno a un comprimido curado o no curado aproximadamente el núcleo y curar el comprimido con una capa de polvo según se describió anteriormente. Dicha capa externa de óxido de polietileno proporciona un tiempo de retardo antes del inicio de la liberación del agente activo y/o una velocidad de liberación general más lenta.

En ciertas realizaciones de la invención, se elabora un comprimido con dos o múltiples capas apiladas, en las que al menos una de las capas contiene una formulación de liberación prolongada según se describió anteriormente, y al menos una de las otras capas contiene una formulación de liberación inmediata del agente activo dentro de la formulación de liberación prolongada o un segundo agente activo diferente. En esas realizaciones, el comprimido es un comprimido de dos capas con una capa de formulación de liberación prolongada según se describió en el presente documento, y una capa de la formulación de liberación inmediata. En esas realizaciones, en particular los comprimidos de dos capas, los analgésicos opioides están en la capa de liberación prolongada y analgésicos no opioides están en la capa de liberación inmediata. Los analgésicos no opioides pueden ser agentes antiinflamatorios no esteroidales, pero también analgésicos no opioides tal como acetaminofeno. El acetaminofeno se puede usar, por ejemplo, en combinación con hidrocodona como un analgésico opioide. Dichos comprimidos pueden prepararse mediante técnicas específicas de compresión de comprimidos que permiten la compresión de al menos dos composiciones para formar comprimidos con al menos dos capas distintas apiladas y cada una comprende una capa de al menos dos composiciones. Por ejemplo, dichos comprimidos pueden elaborarse en una prensa para comprimidos al llenar la herramienta de compresión con la primera composición y comprimir dicha primera composición y posteriormente llenar por encima de la primera composición comprimida la segunda composición y a continuación comprimir las dos composiciones para formar el comprimido final en capas. La composición de liberación inmediata puede ser cualquier composición según se conoce en la técnica.

La invención además abarca el uso del óxido de polietileno de alto peso molecular que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, como un material para formar la matriz en la elaboración de una forma de dosificación sólida, oral, de liberación prolongada que comprende un activo seleccionado de entre opioides para comunicar a la forma sólida de dosificación oral de liberación prolongada resistencia a la extracción con alcohol. El uso puede lograrse, según se describe en el presente documento, con respecto al proceso descrito o las formulaciones descritas o de cualquier otra forma convencional en la técnica.

Se ha observado que las formulaciones de la presente invención que comprenden un óxido de polietileno de alto peso molecular se pueden aplanar a un grosor de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 18% del grosor no aplanado, y que el comprimido plano recupera en parte o substancialmente su forma inicial no aplanada durante la disolución, obviando el hinchamiento que también se produce durante la disolución, es decir, el grosor del comprimido aumenta y el diámetro disminuye considerablemente durante la disolución. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que el óxido de polietileno de alto peso molecular tiene una memoria de forma y la capacidad de recuperar la forma inicial después de la deformación, por ejemplo, después de ser aplanado, en un entorno que permite la recuperación, tal como un entorno acuoso usado en las pruebas de disolución. Se cree que esta capacidad contribuye a la resistencia a la manipulación indebida, particularmente la resistencia al alcohol de las formas de dosificación de la presente invención.

La invención además abarca el método de tratamiento, en el que una forma de dosificación se administra para el tratamiento de una enfermedad o una condición determinada de un paciente que necesite tratamiento, particularmente dolor, y el uso de una forma de dosificación de acuerdo a la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o una condición determinada de un paciente que necesite tratamiento, particularmente dolor.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, de dos veces al día, que proporciona un $t_{máx}$ medio a aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 horas, o a aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 5,5 horas, o a aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 5 horas después de la administración en estado estacionario o de una dosis única a sujetos humanos. La forma de dosificación puede comprender oxicodona o una sal de la misma, o hidromorforfina o una sal de la misma.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica de administración oral de liberación prolongada una vez al día que proporciona un $t_{máx}$ medio a aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 horas o a aproximadamente 4 hasta aproximadamente 9 horas, o a aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8 horas después de la administración en estado estacionario o de una dosis única a sujetos humanos. La forma de dosificación puede comprender oxicodona o una sal de la misma, o hidromorforfina o una sal de la misma.

5 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, de dos veces al día, en la que la forma de dosificación comprende oxicodona o una sal de la misma en una cantidad desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 160 mg, y en la que la forma de dosificación proporciona una concentración plasmática máxima media ($C_{máx}$) de oxicodona hasta aproximadamente 240 ng/mL o desde aproximadamente 6 ng/mL hasta aproximadamente 240 ng/mL después de la administración en estado estacionario o de una dosis única a sujetos humanos.

10 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, en la que la forma de dosificación comprende oxicodona o una sal de la misma en una cantidad desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 40 mg, y en la que la forma de dosificación proporciona una concentración plasmática máxima media ($C_{máx}$) de oxicodona desde aproximadamente 6 ng/mL hasta aproximadamente 60 ng/mL después de la administración en un estado estacionario o de una dosis única a sujetos humanos.

15 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que es bioequivalente al producto comercial OxyContinTM.

20 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada que es bioequivalente al producto comercial PalladoneTM según se comercializó en los Estados Unidos en 2005.

25 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida, oral, de liberación prolongada, en la que el agente activo es clorhidrato de oxicodona, y

en la que una forma de dosificación que comprende 10 mg de clorhidrato de oxicodona que, cuando se prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente a un comprimido de referencia que contiene 10 mg de clorhidrato de oxicodona en una formulación de matriz que contiene:

- a) Clorhidrato de oxicodona: 10,0 mg/comprimido
- b) Lactosa (secado por pulverización): 69,25 mg/comprimido
- c) Povidona: 5,0 mg/comprimido
- d) Eudragit® RS 30D (sólidos) : 10,0 mg/comprimido
- e) Triacetin®: 2,0 mg/comprimido
- f) Alcohol estearílico: 25,0 mg/comprimido
- g) Talco: 2,5 mg/comprimido

30 h) Estearato de Magnesio: 1,25 mg/comprimido;

35 y en la que el comprimido de referencia se prepara mediante las siguientes etapas:

1. El Eudragit® RS 30D y Triacetin® se combinan mientras se pasan por una criba de malla 60 y se mezclan con baja cizalla por aproximadamente 5 minutos o hasta que se observe una dispersión uniforme.
2. Se colocan HCl de oxicodona, lactosa, y povidona en un bol del granulador/secador de lecho fluidizado (FBD), y la suspensión se pulveriza sobre el polvo en el lecho fluidizado.
3. Después de la pulverización, la granulación se pasa por una criba n.º 12 si es necesario para reducir los grumos.
4. La granulación seca se coloca en un mezclador.
5. Mientras tanto, la cantidad requerida de alcohol estearílico se funde a una temperatura de 70° C aproximadamente.
6. El alcohol estearílico fundido se incorpora en la granulación mientras se mezcla.
7. La granulación encerada se transfiere a un granulador/secador de lecho fluidizado o bandejas, y se deja enfriar a temperatura ambiente o inferior.
8. A continuación la granulación enfriada se pasa por una criba n.º 12.

9. La granulación encerada se coloca en un mezclador y se lubrica con las cantidades necesarias de talco y estearato de magnesio por aproximadamente 3 minutos.

10. El granulado se comprime en comprimidos de 125 mg en una máquina para elaborar comprimidos, apropiada.

5 Los parámetros farmacocinéticos tales como la $C_{\text{máx}}$ y el $t_{\text{máx}}$, AUC_t , AUC_{inf} , etc. que describen la curva plasmática, pueden obtenerse en estudios clínicos; en primer lugar mediante la administración monodosis del agente activo, por ejemplo, oxicodona a una serie de personas bajo prueba, tales como sujetos humanos sanos. A continuación se promedian los valores plasmáticos de las personas individuales bajo prueba, por ejemplo, se obtiene un valor medio de AUC , $C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$. En el contexto de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos tales como AUC , $C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$ se refieren a valores de la media. Además, en el contexto de la presente invención, los parámetros *in vivo* tales como los valores para AUC , $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, o la eficacia analgésica se refieren a los parámetros o valores obtenidos después de la administración en estado estacionario o de una dosis única a pacientes humanos.

10 15 El valor $C_{\text{máx}}$ indica la concentración máxima del agente activo en el plasma sanguíneo. El valor $t_{\text{máx}}$ indica el instante de tiempo en el que se alcanza el valor $C_{\text{máx}}$. En otras palabras, $t_{\text{máx}}$ es el instante de tiempo de la máxima concentración plasmática observada.

El valor AUC (Área Bajo la Curva) se corresponde con el área de la curva de concentración. El valor AUC es proporcional a la cantidad de agente activo absorbido en la circulación sanguínea en total y es, por lo tanto, una medida de la biodisponibilidad.

20 25 El valor AUC_t se corresponde con el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo de la administración hasta la última concentración plasmática medible y se calcula con la regla trapezoidal lineal arriba/logarítmica abajo.

AUC_{inf} es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo extrapolada al infinito y se calcula usando la fórmula:

$$\text{AUC}_{\text{inf}} = \text{AUC}_t + \frac{C_t}{\lambda_Z}$$

25 en la que C_t es la última concentración plasmática medible y λ_Z es la constante de velocidad de la fase terminal aparente.

λ_Z es la constante de velocidad de la fase terminal aparente, en la que λ_Z es la magnitud de la pendiente de la regresión lineal del perfil logarítmico de la concentración con respecto al tiempo durante la fase terminal.

30 $t_{1/2Z}$ es la vida media de la fase terminal plasmática aparente y se determina comúnmente como $t_{1/2Z} = (\ln 2)/\lambda_Z$.

El tiempo de retardo t_{lag} se calcula como el instante de tiempo inmediatamente antes del primer valor de la concentración plasmática medible.

35 40 El término sujeto humano "sano" se refiere a un hombre o mujer con valores de la media con respecto a la estatura, peso y parámetros fisiológicos, tales como presión arterial, etc. Los sujetos humanos sanos a efectos de la presente invención son seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión que se basan en y en conformidad con las recomendaciones de la Conferencia Internacional para la Armonización de Estudios Clínicos (ICH).

De esta manera, los criterios de inclusión comprenden a hombres y mujeres entre 18 y 50 años, inclusive, con un peso corporal que varía desde 50 hasta 100 kg (110 a 220 libras) y un Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 18 y ≤ 34 (kg/m^2), que sean sujetos sanos y libres de hallazgos anormales significativos según se determina en los antecedentes médicos, examen físico, signos vitales y electrocardiograma, que mujeres en edad fértil deben estar usando un método anticonceptivo adecuado y confiable, tal como una barrera con espuma o gelatina espermicida adicional, un dispositivo intrauterino, anticonceptivo hormonal (los anticonceptivos hormonales solos no son aceptables), que las mujeres que son posmenopáusicas deben haber sido postmenopáusicas ≥ 1 año y tener la hormona folículo estimulante (FSH) sérica elevada, y que los sujetos estén dispuestos a ingerir todos los alimentos proporcionados durante el estudio.

45 Un criterio de inclusión adicional puede ser que los sujetos se abstengan de realizar ejercicio intenso durante todo el estudio y que no comiencen un nuevo programa de ejercicios ni que participen en algún esfuerzo físico intenso inusual.

Los criterios de exclusión comprenden mujeres embarazadas (prueba positiva de beta gonadotropina coriónica humana) o en lactancia, cualquier antecedente de o abuso actual de fármacos o alcohol por cinco años,

5 antecedentes de o cualquier condición actual que pueda interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco, uso de una medicación que contenga opioides en los últimos treinta (30) días, antecedentes de sensibilidad conocida a oxicodona, naltrexona o a compuestos relacionados, cualquier antecedente de náuseas o emesis frecuentes independiente de la etiología, cualquier antecedente de convulsiones o trauma cerebral con secuelas actuales, participación en un estudio clínico sobre fármacos durante los treinta (30) días anteriores a la dosis inicial en este estudio, cualquier enfermedad significativa durante los treinta (30) días anteriores a la dosis inicial en este estudio, uso de cualquier medicación incluyendo un tratamiento para sustituir la hormona tiroide (se permite el anticonceptivo hormonal), vitaminas, suplementos herbarios y/o minerales durante los 7 días anteriores a la dosis inicial, negación a abstenerse de alimentarse durante 10 horas antes y 4 horas después de la administración, o durante 4 horas después de la administración de los fármacos de estudio y de abstenerse completamente de la cafeína o xantina durante cada reclusión, consumo de bebidas alcohólicas dentro de cuarenta y ocho (48) horas de la administración inicial del fármaco de estudio (Día 1) o en cualquier momento después de la administración inicial del fármaco de estudio, antecedentes sobre el hábito de fumar o uso de productos con nicotina dentro de 45 días de la administración del fármaco de estudio, o prueba positiva de cotinina en la orina, sangre o productos sanguíneos donados 30 días antes de la administración de los fármacos de estudio o en cualquier momento durante el estudio, excepto si lo requiere el protocolo de estudio clínico, resultados positivos para el análisis de fármacos en la orina y análisis de alcohol al momento de registrarse en cada periodo, y antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo de superficie de la hepatitis B HBsAb (a no ser que esté inmunizado), anticuerpo de la hepatitis C (anti-HCV), una prueba positiva de desafío de Naloxona HCl, presencia del Síndrome de Gilbert o cualquier anomalía hepatobiliar conocida, y que el Investigador crea que el sujeto es inapropiado por alguna(s) razón(es) que no está(n) específicamente establecida(s) anteriormente.

10

15

20

En el estudio se aleatorizarán sujetos que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

La población inscrita es el grupo de sujetos que proporcionan el consentimiento informado.

25 La población de seguridad aleatorizada es el grupo de sujetos que son aleatorizados, que reciben el fármaco de estudio, y que tienen al menos una evaluación de seguridad posterior a la dosis.

30 La población de análisis completa para la métrica PK será el grupo de sujetos que son aleatorizados, que reciben el fármaco de estudio y que tienen al menos una métrica PK válida. Los sujetos que experimentan emesis dentro de 12 horas después de la administración de la dosis pueden ser incluidos basándose en la inspección visual de los perfiles PK antes del cierre de la base de datos. Los sujetos y los perfiles/métrica excluidos del conjunto de análisis serán documentados en el Plan de Análisis Estadístico.

35 Para la prueba de desafío de Naloxona HCl, los signos vitales y oximetría de pulso (SPO2) se obtienen antes de la prueba de desafío de Naloxona HCl. La prueba de desafío de Naloxona HCl puede administrarse vía intravenosa o vía subcutánea. Para la ruta intravenosa, la aguja o cánula deberían permanecer en el brazo durante la administración. Se administran 0,2 mg de Naloxona HCl (0,5 mL) por inyección intravenosa. El sujeto es observado durante 30 segundos por indicios de signos o síntomas de supresión. A continuación se administran 0,6 mg de Naloxona HCl (1,5 mL) por inyección intravenosa. Se observa al sujeto durante 20 minutos en relación con indicios de signos o síntomas de supresión. Por vía subcutánea, se administra 0,8 mg de Naloxona HCl (2,0 mL) y el sujeto es observado durante 20 minutos por signos o síntomas de supresión. Despues de la observación de 20 minutos se obtienen los signos vitales y SPO2 después de la prueba de desafío de Naloxona HCl.

40 Los signos vitales incluyen la presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica, frecuencia de pulso, frecuencia de respiración y temperatura oral.

45 Para la Pregunta ¿Cómo se siente?, se les hará una pregunta no capciosa "¿Cómo se siente?" a los sujetos en cada medición de los signos vitales tal como "¿Han existido cambios en su estado de salud desde la selección/desde que se le preguntó por última vez?". La respuesta del sujeto será evaluada para determinar si se debe informar o no sobre un acontecimiento adverso. Además se alentará a los sujetos a que informen voluntariamente de los acontecimientos adversos que aparezcan en cualquier otro momento durante el estudio.

50 Cada sujeto que recibe un tratamiento de alimentación consumirá una comida estándar con alto contenido en grasas en conformidad con la "Orientación para la Industria: Efecto de los Alimentos sobre la Biodisponibilidad y Estudios de Bioequivalencia con influencia de la Alimentación" (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, diciembre 2002). La comida se proporcionará 30 minutos antes de la administración de la dosis y será ingerida a una velocidad constante durante un periodo de 25 minutos para que entonces sea ingerido completamente 5 minutos antes de la administración de la dosis.

55 Las evaluaciones del laboratorio clínico realizados en el transcurso de los estudios clínicos incluyen la bioquímica (en ayuno al menos 10 horas), hematología, serología, uroanálisis, análisis para fármacos de abuso, y pruebas adicionales.

Las evaluaciones bioquímicas (en ayuno al menos 10 horas) incluyen la determinación de albúmina, Fosfatasa Alcalina, alanina aminotransferasa (alanina transaminasa, ALT), aspartato aminotransferasa (aspartato transaminasa, AST), calcio, cloruro, creatinina, glucosa, fosfato inorgánico, potasio, sodio, bilirrubina total, urea, lactato dehidrogenasa (LDH), bilirrubina directa y CO₂.

5 Las evaluaciones hematológicas incluyen la determinación de hematócrito, hemoglobina, recuento de plaquetas, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, diferencial de glóbulos blancos (% y absoluta): basófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos y neutrófilos.

Las evaluaciones serológicas incluyen la determinación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo de superficie de la hepatitis B (HBsAb) y anticuerpos de la hepatitis C (anti-HCV).

10 Las evaluaciones de uranálisis incluyen la determinación del color, aspecto, pH, glucosa, cetonas, urobilinógeno, nitrito, sangre oculta, proteínas, esterasa leucocitaria, evaluación microscópica y macroscópica, gravedad específica.

15 El análisis para fármacos de abuso incluye el análisis de orina en cuanto a opiáceos, anfetaminas, cannabinoides, benzodiacepinas, cocaína, cotinina, barbitúricos, fenciclidina, metadona y propoxifeno y pruebas de alcohol, tales como alcohol en sangre y prueba de alcoholemia.

Las pruebas adicionales para mujeres incluyen la prueba de embarazo en suero, la prueba de embarazo en orina y prueba de hormona folículo estimulante (FSH) en suero (sólo para mujeres postmenopáusicas que informaron voluntariamente).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMULACIONES PREFERIDAS

20 A continuación, la presente invención se describirá a continuación más detalladamente con relación a los ejemplos adjuntos. Sin embargo, debe entenderse que la siguiente descripción es solamente ilustrativa y no debe tomarse en modo alguno como restrictiva de la invención.

EJEMPLO 1

25 En el Ejemplo 1 se preparó un comprimido de 200 mg que incluía 10 mg de HCl de oxicodona, usando óxido de polietileno de alto peso molecular en combinación con hidroxipropilcelulosa.

Composición:

Ingrediente	mg/unidad	%
HCl de oxicodona	10	5
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR- 301)	160	80
Hidroxipropilcelulosa (Klucel TM HXF)	30	15
Total	200	100

Proceso de elaboración:

Las etapas del proceso para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

30 1. Se mezclaron en seco HCl de oxicodona, Óxido de Polietileno e hidroxipropilcelulosa en un mezclador Black & Decker Handy Chopper de doble cuchilla, de baja/alta cizalla, con una capacidad de 1,5 tazas.

2. La mezcla de la etapa 1 se comprimió a un peso objetivo en una prensa Manesty Type F3, de una sola estación.

35 3. Los comprimidos de la etapa 2 se esparcieron en una bandeja colocada en un horno Hotpack modelo 435304 a 70 °C durante aproximadamente 14,5 horas para curar los comprimidos.

Las pruebas *in vitro* que incluyen probar la resistencia a la manipulación indebida (prueba con martillo y de resistencia a la rotura) y la resistencia a la extracción con alcohol se realizaron de la manera siguiente.

Los comprimidos se probaron in vitro usando un Aparato 2 USP (paleta) a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) a 37° C, usando un Espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, UV a 230 nM. Los resultados se muestran en la Tabla 1.1.

5 Los comprimidos no curados, los comprimidos curados y manipulados, es decir se probaron los comprimidos curados y aplanados. Los comprimidos curados se aplanaron con un martillo realizando 7 golpes manuales con el martillo para impartir manipulación indebida física. Las dimensiones del comprimido antes y después de ser aplanados y los perfiles de disolución se evaluaron en muestras separadas. Los resultados se muestran en la Tabla 1.1.

10 Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza máxima de 196 Newton usando un Aparato Schleuniger 2E / 106 para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados también se muestran en la Tabla 1.1.

Además, los comprimidos curados se probaron in vitro usando medios de etanol/ SGF en concentraciones de etanol 0%, 20% y 40% para evaluar la extractabilidad con alcohol. La prueba se realizó usando un Aparato 2 USP (paleta) a 50 rpm en 500 ml de medio a 37 °C, usando un Espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, UV a 220 nM. Los tiempos de muestreo de la muestra incluyen 0,5 y 1 hora. Los resultados también se muestran en la Tabla 1.2.

15

Tabla 1.1

			Curado	
			Enteró no curado	Enteró
			Aplanado con 7 golpes de martillo	
Dimensiones del Comprimido	Grosor (mm)	4,52 ¹	4,39 ¹	2,23 ²
	Diámetro (mm)	-	7,56 ¹	10,27 ²
	Resistencia a la rotura (N)	-	196 ³	-
	Diámetro (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura	-	7,33 ¹	-
Disolución (% liberado) (n = 3 comprimidos por recipiente)	0,5 hr	13	34	33
	1 hr	18	46	45
	2 hr	28	63	62
	4 hr	43	81	83
	8 hr	65	86	87
	17 hr	85	86	87

¹ n = mediana de 3 mediciones ² n = mediana de 5 mediciones

³ 196+ significa que, sometidos a la fuerza máxima de 196 Newton, los comprimidos no se rompieron, n = mediana de 3 mediciones

20

Tabla 1.2

Disolución (% Liberado) (n = 2 comprimidos por recipiente)						
Tiempo	0% Concentración de Etanol en SGF		20% Concentración de Etanol en SGF		40% Concentración de Etanol en SGF	
	no curado	curado	no curado	curado	no curado	curado
0,5	13	37	13	32	11	33
1	22	50	21	46	22	43

EJEMPLO 2

En el Ejemplo 2 se prepararon tres comprimidos diferentes de 100 mg que incluían 10 y 20 mg de HCl de oxicodona usando óxido de polietileno de alto peso molecular y opcionalmente hidroxipropilcelulosa.

Composiciones:

Ingrediente	Ejemplo 2.1	Ejemplo 2.2	Ejemplo 2.3
	mg / unidad	mg / unidad	mg / unidad
HCl de oxicodona	10	20	10
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR301)	90	80	85
Hidroxipropilcelulosa (Klucel TM HXF)	0	0	5
Total	100	100	100

5

Proceso de elaboración:

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Se mezclaron en seco el HCl de oxicodona, Óxido de Polietileno e Hidroxipropilcelulosa en un mezclador Black & Decker Handy Chopper, de doble cuchilla, de baja/alta cizalla, con una capacidad de 1,5 tazas.
- 10 2. La mezcla de la etapa 1 se comprimió a un peso objetivo en una prensa para comprimidos Manesty Tipo F3, de una sola estación.
3. Los comprimidos de la etapa 2 se esparcieron en una bandeja colocada en un horno Hotpack modelo 435304 a 70° - 75° C durante entre 6 y 9 horas aproximadamente para curar los comprimidos.

15 Las pruebas in vitro que incluyen probar la resistencia a la manipulación indebida (prensa de banco y prueba de resistencia a la rotura) se realizaron según se describe a continuación.

20 Los comprimidos curados se probaron in vitro usando un Aparato 2 USP (paleta) a 50 rpm en 500 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, usando un Espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, UV at 220 nM. Se probaron los comprimidos curados y los comprimidos curados y aplastados. Los comprimidos se aplastaron usando 2500 psi con una prensa de banco estilo Carver para impartir la manipulación indebida física. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza máxima de 196 Newton usando un Aparato Schleuniger 2E / 106 para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

		Ejemplo 2.1		Ejemplo 2.2		Ejemplo 2.3	
		Enteró (n = 6)	Aplanado con prensa de banco	Enteró (n = 2)	Aplanado con prensa de banco	Enteró (n = 5)	Aplanado con prensa de banco
Dimensiones del Comprimido	Grosor (mm)	3,36	0,58	3,14	0,84	3,48	0,49
	Diámetro (mm)	6,48	12,80	6,58	13,44	6,46	12,86
	Grosor (%)	-	17,3	-	26,8	-	14,0
	Resistencia a la rotura (N)	196+ ¹	n/a	196+ ¹	n/a	196+ ¹	n/a
Disolución (% Liberado) (n = 1)	0,5 h	34	46	42	50	40	56
	1 hr	50	62	57	71	55	72
	2 hr	72	78	78	91	77	89
	4 hr	81	82	95	93	93	100
	8 hr	82	82	95	93	94	100
	12 hr	83	82	96	94	95	101

¹ 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 Newton, los comprimidos no se rompieron

EJEMPLO 3

5

En el Ejemplo 3 se preparó un comprimido de 200 mg que incluía 10 mg de HCl de oxicodona y un óxido de polietileno de alto peso molecular.

Composición:

Ingrediente	mg / unidad	%
HCl de oxicodona	10	5
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR301)	188	94
Esterato de Magnesio	2	1
Total	200	100

Proceso de elaboración:

10

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Se mezclaron en seco el HCl de oxicodona, Óxido de Polietileno y Esterato de Magnesio en un mezclador Black & Decker Handy Chopper, de doble cuchilla, de baja/alta cizalla, con una capacidad de 1,5 tazas.

2. La mezcla de la etapa 1 se comprimió a un peso objetivo en una prensa para comprimidos Manesty Tipo F3, de una sola estación.

3. Los comprimidos de la etapa 2 se colocaron en una bandeja colocada en un horno Hotpack modelo 435304 a 70 °C durante 1 hasta 14 horas para curar los comprimidos

Las pruebas in vitro que incluyen probar la resistencia a la manipulación indebida (prueba de resistencia a la rotura) se realizaron según se describe a continuación:

5 Los comprimidos se probaron in vitro usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, usando un Espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20 USP Apparatus, UV a 220 nM, después de haber sido sometidos a el curado durante 2, 3, 4, 8, y 14 horas. Las dimensiones de los comprimidos no curados y curados y los resultados de disolución se muestran en la Tabla 3.

10 Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos curados y sin curar se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza máxima de 196 Newton usando un Aparato Schleuniger 2E / 106 para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	208	Tiempo de curado (horas)				
			1 ¹	2 ¹	4 ¹	8 ¹	14 ²
	Grosor (mm)	4,74	5,17	5,25	5,17	5,17	4,85
	Diámetro (mm)	7,93	7,85	7,80	7,75	7,69	7,64
	Resistencia a la rotura (N)	176	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³

Disolución (% Liberado) (n = 2)	0,5 hr 1 hr 2 hr 4 hr 8 hr 12 hr	No probado	No probado	16	11	15	33
				23	18	23	50
				34	28	36	69
				54	45	58	87
				81	69	83	93
				96	83	92	94

15 ¹ Dimensiones del comprimido n = 4

² Dimensiones del comprimido n = 10

³ 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 Newton, los comprimidos no se rompieron.

EJEMPLO 4

20 En el Ejemplo 4 se prepararon seis comprimidos diferentes de 100 mg (Ejemplos 4.1 a 4.6) que incluían 10 mg de HCl de oxicodeona variando la cantidad y el peso molecular de los óxidos de polietileno usados.

Composiciones:

	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6
Ingrediente	mg / unidad					
HCl de oxicodona	10	10	10	10	10	10
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR 301)	89,5	79,5	69,5	89,0	0	0
Óxido de Polietileno (PM; aproximadamente 100.000; Polyox TM N10)	0	10	20	0	0	0
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 2.000.000; Polyox TM N-60K)	0	0	0	0	0	89,5
Óxido de Polietileno PM; aproximadamente 7.000.000; Polyox TM WSR 303	0	0	0	0	89,5	0
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	0	0	0	0,5	0	0
Estearato de Magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100

Tamaño de la mezcla (g)	125	125	125	125	157,5	155,5
Tamaño total del lote (g) (cantidad elaborada)	250	250	250	250	157,5	155,5

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

- 5 1. Se mezclaron en seco el HCl de oxicodona y el Óxido de Polietileno (y si es necesario BHT) en un mezclador Black & Decker Handy Chopper, de doble cuchilla, de baja/alta cizalla.
2. Se adicionó estearato de magnesio a la mezcla de la etapa 1 y se mezcló durante otros 30 segundos.
3. La mezcla de la etapa 2 se comprimió a un peso objetivo en una prensa para comprimidos Manesty Tipo F3, de una sola estación usando una herramienta estándar concava, redonda (0,2656 pulgadas).
- 10 4. Los comprimidos de la etapa 3 se cargaron dentro de un bombo de recubrimiento de 15 pulgadas (LCDs Vector Laboratory Development Coating System) a 38 rpm equipado con un deflector. Una sonda de la temperatura (termopar de alambre) se colocó dentro del bombo de recubrimiento cerca del lecho de comprimidos para monitorizar la temperatura del lecho. El lecho de comprimidos se calentó a una temperatura de aproximadamente 70 – hasta aproximadamente 80 °C (la temperatura puede obtenerse de las Tablas 4.1 a 4.6 para cada Ejemplo) durante un mínimo de 30 minutos y un máximo de 2 horas. A continuación el lecho de comprimidos se enfrió y se descargó.
- 15

Las pruebas in vitro que incluyen probar la resistencia a la manipulación indebida (prueba de resistencia a la rotura y con martillo) se realizaron según se describe a continuación:

5 Los comprimidos sin curar y curados a 0,5, 1, 1,5 y 2 horas de curamiento se probaron in vitro usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, usando un Espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, con una longitud de onda UV a 220 nM. Los resultados de disolución y las dimensiones de los comprimidos que se corresponden con el tiempo y temperatura de curado se muestran en las Tablas 4.1 a 4.6.

10 Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos curados y sin curar se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza máxima de 196 Newton usando un Aparato Schleuniger 2E / 106 para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados se muestran en las Tablas 4.1 a 4.6.

Además, los comprimidos se aplaron con un martillo aplicando 10 golpes manuales para impartir la manipulación indebida física (prueba con martillo).

Tabla 4.1

		Ejemplo 4.1				
		No curado (n = 10)	Tiempo de Curado (horas) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	108	109	108	107	107
	Grosor (mm)	3,64	3,93	3,94	3,90	3,83
	Diámetro (mm)	6,74	6,62	6,57	6,55	6,52
	Resistencia a la rotura (N)	94	196+ ²	196+ ²	196+ ²	196+ ²
	Diámetro (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura (medido directamente después de la prueba)	machacados ¹	5,15	5,38	5,23	5,44
Proceso de Curado Temp ° C del Lecho de Comprimidos (sonda de temperatura dentro del bombo)	0 min		19,7	-	-	-
	10 min	-	66,2	-	-	-
	20 min	-	68,6	-	-	-
	30 min	-	73,5	-	-	-
	40 min	-	-	76,9	-	-
	60 min	-	-	78,9	-	-
	90 min	-	-	-	79,8	-
	120 min	-	-	-	-	80,2

	n =	3	3	2	2	2
Disolución (% Liberado)	0,5 hr	19	21	18	18	19
	1 hr	30	32	30	29	31
	2 hr	47	49	46	46	50
	4 hr	71	76	70	69	75
	8 hr	93	96	91	89	93
	12 hr	99	99	96	93	96
	n =			1	1	1
Grosor (mm) Después de la Prueba con Martillo ³ (10 golpes aplicados manualmente)	n/a	1,70	2,18	2,37	2,09	
			2,31	2,06	2,26	
			2,39	2,66	2,28	

¹Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura

² 196+ significa, que sometidos a la fuerza máxima de 196 Newton, los comprimidos no se rompieron

³ Al aplicar 10 golpes con martillo, los comprimidos se aplanaron, pero no se rompieron, los golpes con martillo produjeron bordes con grietas.

Tabla 4.2

		Ejemplo 4.2					
		No curado (n = 10)	Tiempo de Curado (horas) (n = 5)				
			0,5	1,0	1,5	2,0	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	108	109	109	109	107	
	Grosor (mm)	3,65	3,90	3,92	3,87	3,74	
	Diámetro (mm)	6,74	6,61	6,54	6,52	6,46	
	Resistencia a la rotura (N)	93	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³	
	Diámetro (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura (medido directamente después de la prueba)	Machacados ²	5,40	5,37	5,36	5,61	

	Diámetro relajado (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que de 15 min)	-	5,60	5,52	5,48	5,73
Proceso de Curado Temp ° C del Lecho de Comprimidos (sonda de temperatura dentro del bombo)	0 min		20,2	-	-	-
	10 min	-	71,6	-	-	-
	20 min	-	74,9	-	-	-
	30 min	-	76,1	-	-	-
	40 min	-	-	79,8	-	-
	60 min	-	-	80,2	-	-
	90 min	-	-	-	76,4	-
	120 min	-	-	-	-	77,5

Disolución (% Liberado) (n = 3)	0.5 hr	-	20	20	-	29
	1 hr	-	30	31	-	44
	2 hr	-	47	47	-	66
	4 hr	-	70	70	-	90
	8 hr	-	89	91	-	95
	12 hr	-	92	94	-	94

n = 1 1 1 1

Grosor (mm) Después de la Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente)	n/a	1,98	2,00	1,80	1,62
		1,96	1,76	2,06	1,95
		1,99	1,79	1,98	1,53

² Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura³ 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 Newton, los comprimidos no se rompieron

Tabla 4.3

		Ejemplo 4.3				
	No curado (n = 10)	Tiempo de Curado (horas) (n = 5)				
		0,5	1,0	1,5	2,0	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	108	107	108	108	107
	Grosor (mm)	3,63	3,85	3,82	3,78	3,72
	Diámetro (mm)	6,74	6,61	6,55	6,48	6,46
	Resistencia a la rotura (N)	91	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
	Diámetro (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura (medido directamente después de la prueba)	machacados ²	5,58	5,60	5,56	5,72
	Diámetro relajado (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que de 15 min)	-	5,77	5,75	5,68	5,82
Proceso de Curado Temp °C del Lecho de Comprimidos (sonda de temperatura dentro del bombo)	0 min		20,3	-	-	-
	10 min	-	71,0	-	-	-
	20 min	-	74,1	-	-	-
	30 min	-	75,9	-	-	-
	40 min	-	-	76,5	-	-
	60 min	-	-	77,8	-	-
	90 min	-	-	-	76,0	-
	120 min	-	-	-	-	80,2
n =			3	3		2
Disolución	0,5 hr	-	22	23	-	33

(% Liberado)	1 hr	-	32	35	-	52	
	2 hr	-	49	54	-	76	
	4 hr	-	70	80	-	93	
	8 hr	-	94	95	-	96	
	12 hr	-	96	96	-	96	
n=		1	1	1	1		
Grosor (mm) Despues de la Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente)		n/a	2,16	1,95	1,43	1,53	
			1,96	1,85	1,67	1,66	
			1,91	2,03	1,65	2,08	

² Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura

³ 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 Newton, los comprimidos no se rompieron

Tabla 4.4

Dimensiones del Comprimido		Ejemplo 4.4				
		No curado (n = 10)	Tiempo de Curado (horas) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
	Peso (mg)	101	101	101	101	101
	Grosor (mm)	3,49	3,75	3,71	3,69	3,70
	Diámetro (mm)	6,75	6,59	6,55	6,55	6,52
	Resistencia a la rotura (N)	81	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
	Diámetro (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura (medido directamente después de la prueba)	aplasta dos ²	5,39	5,39	5,39	5,47
	Diámetro relajado (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que que	-	5,58	5,59	5,58	5,63

	15 min)					
Proceso de Curado Temp ° C del Lecho de Comprimidos (sonda de temperatura dentro del bombo)	0 min		37,3			
	5 min	-	67,0	-	-	-
	10 min	-	71,8	-	-	-
	20 min	-	74,6	-	-	-
	30 min	-	76,2	-	-	-
	40 min	-	-	77,0	-	-
	60 min	-	-	78,7	-	-
	90 min	-	-	-	80,3	-
	120 min	-	-	-	-	79,3

Disolución (% Liberado) (n=3)	0,5 hr	-	17	16	-	-
	1 hr	-	26	25	-	-
	2 hr	-	41	40	-	-
	4 hr	-	63	59	-	-
	8 hr	-	79	75	-	-
	12 hr	-	82	80	-	-

n= 1 1 1 1

Grosor (mm) Despues de la Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente)	-	2,11	2,42	2,14	2,18
		2,29	2,25	2,28	2,09
		2,32	2,13	2,07	2,36

² Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura³ 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 Newton, los comprimidos no se rompieron**Tabla 4.5**

		Ejemplo 4.5			
		Tiempo de Curado (horas) (n = 5)			
		0,5	1,0	1,5	2,0
Dimensiones	Peso (mg)	108	108	107	107

del Comprimido	Grosor (mm)	3,61	3,87	3,84	3,84	3,84
	Diámetro (mm)	6,74	6,69	6,63	6,61	6,59
	Resistencia a la rotura (N)	116	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
	Diámetro (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura (medido directamente después de la prueba)	machacados ²	5,49	5,59	5,51	5,54
	Diámetro relajado (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que que 15 min)	-	5,67	5,76	5,67	5,68
Proceso de Curado Temp ° C del Lecho de Comprimidos (sonda de temperatura dentro del bombo)	0 min		19,8			
	5 min	-	56,8	-	-	-
	10 min	-	70,0	-	-	-
	20 min	-	74,6	-	-	-
	30 min	-	76,2	-	-	-
	40 min	-	-	77,0	-	-
	60 min	-	-	78,2	-	-
	90 min	-	-	-	80,2	-
	120 min	-	-	-	-	80,3

Disolución (% Liberado) (n=3)	0,5 hr	-	21	20	-	-
	1 hr	-	33	32	-	-
	2 hr	-	51	51	-	-
	4 hr	-	75	76	-	-
	8 hr	-	96	96	-	-
	12 hr	-	100	100	-	-

n=		1	1	1	1
Grosor (mm) Después de la Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente)	-	2,19	2,31	2,36	2,45
		2,15	2,48	2,42	2,08
		2,10	2,28	2,19	2,28

² Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura

³ 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 Newton, los comprimidos no se rompieron

Tabla 4.6

		Ejemplo 4.6						
		Tiempo de Curado (n = 5)						
		No curado (n = 6)	10 min	20 min	0,5 hr	1,0 hr	1,5 hr	2,0 hr
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	110	108	108	109	108	109	109
	Grosor (mm)	3,65	3,93	3,89	3,89	3,87	3,85	3,85
	Diámetro (mm)	6,73	6,71	6,63	6,61	6,57	6,55	6,53
	Resistencia a la rotura (N)	128	196+ ²					
	Diámetro (mm) después de la prueba de resistencia de rotura (medido directamente después de la prueba)	machacados ¹	5,27	5,47	5,51	5,51	5,56	5,63
	Diámetro (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que 15 min)	-	5,48	5,60	5,67	5,66	5,69	5,76
Proceso de Curado Temp ° C del Lecho de	0 min		30,8					
	5 min	-	70,5	-	-	-	-	-

Comprimidos (sonda de temperatura dentro del bombo)	10 min	-	79,5	-	-	-	-	-
	20 min	-	-	79,9	-	-	-	-
	30 min	-	-	-	79,6	-	-	-
	40 min	-	-	-	-	80,0	-	-
	60 min	-	-	-	-	79,8	-	-
	90 min	-	-	-	-	-	80,2	-
	120 min	-	-	-	-	-	-	80,4
Disolución (% Liberado) (n = 3)	0,5 hr	-	-	-	19	20	-	-
	1 hr	-	-	-	30	30	-	-
	2 hr	-	-	-	48	51	-	-
	4 hr	-	-	-	73	78	-	-
	8 hr	-	-	-	99	99	-	-
	12 hr	-	-	-	99	102	-	-
	n =		1	1	1	1	1	1
Grosor (mm) Después de la Prueba con Martillo ³ (10 golpes aplicados manualmente)		-	1,46	2,18	2,45	2,23	2,38	2,42
		-	1,19	2,20	2,34	2,39	2,26	2,40
		-	1,24	2,18	2,03	2,52	2,50	2,16

¹ Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura.

² 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 Newton, los comprimidos no se rompieron.

³ Los comprimidos se aplaron, pero no se rompieron, los golpes con martillo produjeron algunos bordes con grietas.

5

EJEMPLO 5

En el Ejemplo 5 se prepararon 3 comprimidos adicionales incluyendo 10% (en peso) de HCl de oxicodona.

Composiciones:

	Ejemplo 5.1	Ejemplo 5.2	Ejemplo 5.3
Comprimido	mg / unidad (%)	mg / unidad (%)	mg / unidad (%)
HCl de oxicodona	12 (10)	20 (10)	12 (10)
Óxido de Polietileno (PM:	106,8	178	82,8

aprox. 4.000.000; Polyox TM WSR301)	(89)	(89)	(69)
Óxido de Polietileno (PM: aprox. 100.000; Poliox TM N10)	0	0	24 (20)
Estearato de Magnesio	1,2 (1)	2,0 (1)	1,2 (1)
Total	120	200	120

Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	100	100	100
---	-----	-----	-----

Recubrimiento	Mg / unidad	mg / unidad	mg / unidad
Fórmula Y-5-18024-A del concentrado del recubrimiento pelicular blanco Opadry	3,6 (3)	6,0 (3)	3,0 (3)

Las etapas del proceso para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

- 5 1. Se pasó el óxido de polietileno a través de un tamiz Sweco, equipado con una criba de malla 20, hacia recipientes separados adecuados.
2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I), 10 pies cúbicos, en el siguiente orden:
 Aproximadamente ½ de óxido de polietileno WSR 301
 Clorhidrato de oxicodona
 10 Óxido de Polietileno N10 (sólo Ejemplo 5.3)
 Óxido de polietileno WSR 301 restante
 3. Los materiales de la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos (Ejemplo 5.1) ó 20 minutos (Ejemplo 5.2) y 15 minutos (Ejemplo 5.3) con la barra I activada.
 4. Se cargó estearato de magnesio en mezclador en "V" Gemco.
 15 5. Se mezclaron los materiales de la etapa 4 durante 3 minutos con la barra I desactivada.
 6. Se cargó la mezcla de la etapa 5 en recipientes de acero inoxidable limpios y tarados.
 7. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 40 estaciones, a una velocidad de 135.000 tph, usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa).
 20 8. Los comprimidos de la etapa 7 se cargaron en un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas a 7 rpm, a una carga del bombo de 98,6 kg (Ejemplo 5.1), 92,2 kg (Ejemplo 5.2) y 96,9 kg (Ejemplo 5.3); se calentó el lecho de comprimidos usando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de aproximadamente 80 °C (Ejemplo 5.2 y 5.3) y 75 °C (Ejemplo 5.1), y se curó durante 1 hora a la temperatura de entrada objetivo.
 25 9. Se continuó con la velocidad del bombo a entre 7 y 10 rpm, y se enfrió el lecho de comprimidos usando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de 25 °C hasta que la temperatura del lecho alcanzó 30 – 34 °C.

10. Se calentó el lecho de comprimidos usando la temperatura del aire de escape, para alcanzar una temperatura de entrada de 55 °C. Se inició el recubrimiento pelicular una vez que la temperatura de salida se aproximó a 39 °C, y se continuó hasta alcanzar la ganancia de peso objetivo del 3%.
- 5 11. Despues de completar el recubrimiento, se fijó la velocidad del bombo a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27 °C; se mantuvo el flujo de aire en lo fijado actualmente, y el sistema se enfrió a una temperatura de escape de 27 – 30 °C.
12. Se descargaron los comprimidos.
- Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas para resistencia a la manipulación indebida (resistencia a la rotura y prueba con martillo), y para resistencia a extracción con alcohol, se realizaron de la siguiente manera:
- 10 Los comprimidos curados en 0,5 horas y los comprimidos curados en 1,0 horas y recubiertos, se probaron *in vitro* usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, usando un Espectómetro UV/VIS Agilent, Modelo HP8453, longitud de onda UV a 220 nM. Las dimensiones y resultados de disolución de los comprimidos correspondientes al periodo de curado y temperatura respectivos, se muestran en las Tablas 5.1 a 5.3.
- 15 Los comprimidos curados en 1,0 hora y recubiertos, se probaron *in vitro* usando medios de etanol/SGF a una concentración de etanol 40%, para evaluar la capacidad de extracción con alcohol. La prueba se realizó usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) sin enzimas a 37 °C, usando un Espectrómetro UV/VIS Agilent, Modelo HP8453, longitud de onda UV a 230 nM. Los resultados de disolución del comprimido se muestran en la Tabla 5.3.
- 20 Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos curados y no curados fueron sometidos a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 439 Newton, usando un aparato Schleuniger, Modelo 6 D para evaluar la resistencia a la rotura. Se proporcionan los resultados en las Tablas 5.1 a 5.3.
- 25 Además, se aplaron los comprimidos con un martillo, aplicando manualmente 10 golpes de martillo para impartir la manipulación indebida física (prueba con martillo).

Tabla 5.1

		Ejemplo 5.1		
		No curados	Curado de 30 min (n = 10)	Curado de 1 h/ recubiertos (n = 10)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	119,7 ¹	120	122
	Grosor (mm)	3,63 ² 2	3,91	3,88
	Diámetro (mm)	-	7,03	7,02
	Resistencia a la rotura (N)	54 ³	439 ⁴	438 ⁴
	diámetro (mm) después de la resistencia a la rotura	-	4,18	4,26

Proceso de Curado	10 min	-	75,8	75,8
	20 min	-	75,1	75,1

entrada ° C	30 min	-	76,0	76,0
	40 min	-	-	74,5
	50 min	-	-	73,5
	60 min	-	-	75,6

Disolución (% liberado) (n = 3)	0,5 hr	-	19	19
	1 hr	-	31	33
	2 hr	-	47	50
	4 hr	-	71	76
	8 hr	-	93	97
	12 hr	-	99	102

Prueba con Martillo	-	antes	después	antes	Después
		3,90	1,77	3,87	2,09
(10 golpes aplicados manualmente)					
Grosor del comprimido medido (mm) antes y después de la prueba (n = 3)					

¹ Catorce muestras tomadas durante el proceso (40 comprimidos por cada muestra) y cada muestra promediada. El valor del que se informa es el promedio de los promedios.

² n = 39

³ n = 130

⁴ n = 10; los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 438 N/439 N

Tabla 5.2

		Ejemplo 5.2		
		No curado	Curado de 30 min (n = 10)	Curado de 1 h/ recubierto (n = 10)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	200,4 ¹	201	206
	Grosor (mm)	5,50 ²	5,92	5,86
	Diámetro (mm)	-	7,03	7,01
	Resistencia a Rotura (N)	85 ³	439 ⁴	439 ⁴
	diámetro (mm) después de la resistencia a la rotura	-	5,52	5,72
Proceso de Curado	10 min	-	79,7	79,7
	20 min	-	80,3	80,3
	30 min	-	79,3	79,3
	40 min	-	-	79,5
	50 min	-	-	80,9
	60 min	-	-	81,0

Disolución (% liberado) (n = 3)	0,5 hr	-	14	15
	1 hr	-	23	24
	2 hr	-	36	38
	4 hr	-	57	60
	8 hr	-	83	85
	12 hr	-	94	95

Prueba con Martillo	-	antes	después	antes	después
(10 golpes aplicados manualmente)					
Grosor del comprimido medido (mm) antes y después de la prueba (n = 3)		5,92	2,97	5,91	2,84

¹ Nueve muestras tomadas durante el proceso (40 comprimidos por cada muestra) y cada muestra promediada. El valor del que se informa es el promedio de los promedios.

² n = 27

³ n = 90

5 ⁴ n = 10; los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 438 N/439 N.

Tabla 5.3

		Ejemplo 5.3		
		No curado	Curado de 30 min (n = 10)	Curado de 1 h/ recubierto (n = 10)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	120,5 ¹	122	125
	Grosor (mm)	3,64 ²	3,85	3,77
	Diámetro (mm)	-	7,03	7,01
	Resistencia a Rotura (N)	56 ³	438 ⁴	439 ⁴
	diámetro (mm) después de resistencia a la rotura	-	3,96	4,28

Proceso de Curado Temp. de entrada ° C	10 min	-	80,0	80,0
	20 min	-	82,3	82,3
	30 min	-	78,9	78,9
	40 min	-	-	795
	50 min	-	-	79,5
	60 min	-	-	80,7

Disolución (% liberado) (n = 3)	0,5 hr	1 hr	2 hr	SGF	SGF	40% EtOH
				20	23	21
				31	37	31
				50	58	50
				76	86	76
				95	100	99

	12 hr	-	98	100	104
--	-------	---	----	-----	-----

Prueba con Martillo	-	Antes	después	antes	después
(10 golpes aplicados manualmente) Grosor del comprimido medido (mm) antes y después de la prueba (n = 3)		3,81	1,63	3,79	1,62

¹ Doce muestras tomadas durante el proceso (40 comprimidos por cada muestra) y cada muestra promediada. El valor del que se informa es el promedio de los promedios.

5 ² n = 33

³ n = 130

⁴ n = 10; los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 438 N/439 N.

EJEMPLO 6

En el Ejemplo 6, se prepararon comprimidos que comprendían HCl de naltrexona.

10

Composiciones:

Comprimido	mg/unidad
HCl de naltrexona	10
Óxido de Polietileno (PM: aprox. 4.000.000; Polyox TM WSR 301)	89,0
Estearato de Magnesio	1,0
Total	100

Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	20
--	----

Recubrimiento	Mg/unidad
Recubrimiento Base Fórmula Y-5-1-15139 de la concentración del recubrimiento pelicular Rojo Opadry	3,0
Efectos especiales sobrerecubrimiento plateado Opadry FX – Fórmula 62W28547	3,0

5 Los comprimidos se prepararon según se plantea en el Ejemplo 5, en el que se usaron un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 2 pies cúbicos, una prensa de comprimidos giratoria de 8 estaciones, fijada a una velocidad de 24.000 tph, con una herramienta cóncava estándar y redonda (grabada en la parte superior/lisa en la parte inferior) de 9/32 y un Compu-Lab de 24 pulgadas para recubrimiento. El tiempo de mezclado en la etapa 2 fue 8 minutos, la carga del bombo fue 9,2 kg y el tiempo de curado 2 horas.

Ejemplo 7

Se elaboraron y se probaron tres ejemplos adicionales, que comprenden 10 mg de clorhidrato de oxicodona de 10 mg cada uno.

Composiciones:

	Ejemplo 7.1	Ejemplo 7.2	Ejemplo 7.3
Comprimido	mg / unidad (%)	mg / unidad (%)	mg / unidad (%)
HCl de oxicodona	10 (5)	10 (6,67)	10 (10)
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR 301)	188 (94)	138,5 (92,3)	69 (69)
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 100.000; Polyox TM N10)	0	0	20 (20)
Estearato de Magnesio	2 (1)	1,5 (1)	1 (1)
Total	200	150	100

10

Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	100	100	100
---	-----	-----	-----

Recubrimiento pelicular	Mg / unidad	mg / unidad	mg / unidad
Fórmula Y-5-18024-A del concentrado de recubrimiento pelicular blanco Opadry	6	4,5	3

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

15 1. El estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz Sweco, equipado con una criba de malla 20, hacia recipientes separados adecuados.

2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:

Aproximadamente ½ de óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxicodona

Óxido de polietileno N10 (sólo Ejemplo 7.3)

20

Óxido de polietileno WSR 301 restante

3. Se mezclaron los materiales de la etapa 2 durante 10 minutos con la barra I activada.

4. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.

5. Se mezclaron los materiales de la etapa 4 durante 3 minutos con la barra I desactivada.
6. Se cargó la mezcla de la etapa 5 en recipientes de acero inoxidable, limpios y tarados.
7. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en un prensa para comprimidos de 40 estaciones, a una velocidad de 135.000 tph, usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de 9/32 pulgadas (Ejemplo 7.1 y 7.2), y usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de ¼ pulgadas (Ejemplo 7.3).
- 5 8. Los comprimidos de la etapa 7 se cargaron en un bombo de recubrimiento Accel-Coat de 48 pulgadas a una carga de 97,388 kg (Ejemplo 7.1), 91,051 kg (Ejemplo 7.2) y 89,527 Kg (Ejemplo 7.3).
9. La velocidad del bombo se fijó a 7 rpm, y se calentó el lecho de comprimidos fijando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de aproximadamente 75° C. Se curaron los comprimidos a la temperatura de entrada objetivo durante 1 hora (Ejemplo 7.1 y 7.2) y durante 30 minutos (Ejemplo 7.3).
- 10 10. La velocidad del bombo continuó a entre 6 y 8 rpm, y se enfrió el lecho de comprimidos usando una temperatura de aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de 25° C hasta que la temperatura de escape alcanzó 30 – 34° C.
11. El lecho de comprimidos se calentó usando la temperatura del aire de escape para buscar una temperatura de entrada de 55° C. Se inició el recubrimiento pelicular una vez que la temperatura de salida se aproximó a 39° C, y se continuó hasta alcanzar la ganancia de peso objetivo del 3%.
- 15 12. Despues de terminar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27° C, se mantuvo el flujo de aire en lo fijado actualmente y el sistema se enfrió a una temperatura de escape de 27 – 30° C.
- 20 13. Se descargaron los comprimidos.
- Las pruebas *in vitro* incluyeron pruebas para la resistencia a la manipulación indebida (resistencia a la rotura, prueba con martillo y comprimidos aplanados), y resistencia a la extracción con alcohol, así como pruebas de estabilidad. Se realizaron de la siguiente manera:
- 25 Los comprimidos recubiertos y curados (enteros y aplanados) se probaron *in vitro*, usando un Aparatp 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C. Las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 150 mm, 3µm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo y solución tampón no básica de fosfato de potasio (pH 3,0) a detección UV de 230 nm. Los tiempos de muestreo de la muestra incluyen 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; y 2,0 horas. Los tiempos de muestreo de las muestras incluyen, además 1,0, 4,0; y 12 horas.
- 30 Los comprimidos recubiertos y curados (enteros y aplanados) se probaron *in vitro*, usando medios de etanol / SGF a concentraciones de 0% y 40%, para evaluar la capacidad de extracción con alcohol. Las pruebas se realizaron usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C. Las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 150 mm, 3µm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo y solución tampón no básica de fosfato de potasio (pH 3,0) a detección UV de 230 nm. Los tiempos de muestreo de la muestra incluyen 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; y 2,0 horas.
- 35 Los comprimidos curados fueron sometidos a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando un fuerza de un máximo de 439 Newton, usando un aparato Schleuniger, Modelo 6D para evaluar la resistencia del comprimido en cuanto a la rotura.
- 40 Los comprimidos curados fueron sometidos a una gran cantidad de presión, usando una prensa de banco manual de estilo carver (unidad hidráulica modelo 3912) para impartir una manipulación indebida física al aplanar los comprimidos.
- 45 Los comprimidos curados fueron sometidos a una prueba adicional de resistencia a la rotura mediante la aplicación manual de 10 golpes de martillo, para impartir la manipulación indebida física. Los comprimidos curados y recubiertos fueron sometidos a una prueba de estabilidad, almacenándolos en frascos con 100 comprimidos en distintas condiciones de almacenamiento (25° C/60% de humedad relativa or 40° C/75% de humedad relativa) durante un determinado periodo de tiempo y, posteriormente, se probaron los comprimidos *in vitro* según se describe más arriba. Los tiempos de muestreo de las muestras con respecto al almacenamiento incluyen una muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento; los tiempos de muestreo con respecto a la prueba de disolución incluyen 1,0; 4,0 y 12,0 horas.
- 50

5 Los comprimidos recubiertos y curados fueron sometidos a una prueba de estabilidad adicional, almacenándolos en frascos de 100 comprimidos en distintas condiciones de almacenamiento (25 ° C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un periodo de tiempo determinado y, posteriormente los comprimidos fueron sometidos a la de ensayo para determinar el contenido de HCl de oxicodona en las muestras de los comprimidos, en porcentaje con respecto a lo declarado en la etiqueta. Los tiempos de muestreo de las muestras con respecto al almacenamiento, incluyen la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres y seis meses de almacenamiento. En la prueba de ensayo, se extrajo clorhidrato de oxicodona de dos sets de diez comprimidos cada uno, con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF), bajo agitación magnética constante en un frasco volumétrico de 1000 mL hasta que todos los comprimidos se dispersaran completamente o durante una noche. Las soluciones de las muestras se diluyeron y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 250 mm, 5µm, mantenida a 60° C, usando una fase móvil que consiste en acetonitrilo y solución tampón monobásica de fosfato de potasio a pH 3,0, con detección UV a 280 nm.

10 15 Los comprimidos recubiertos y curados fueron sometidos a una prueba de estabilidad adicional, almacenándolos en frascos de 100 comprimidos en distintas condiciones de almacenamiento (25 ° C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un periodo de tiempo determinado y, posteriormente los comprimidos fueron sometidos a la prueba de N-óxido de oxicodona (ONO), para determinar el contenido porcentual del producto de degradación de N-óxido de oxicodona con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona .Los tiempos de muestreo de las muestras con respecto al almacenamiento incluyen la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento. En la prueba de ONO, se extrajeron clorhidrato de oxicodona y sus productos degradados de un conjunto de diez comprimidos con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF), bajo agitación magnética constante en un frasco volumétrico de 1000 mL hasta que todos los comprimidos se dispersaran completamente o durante una noche. Las soluciones de las muestras se diluyeron y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en reversa en columna Waters Atlantis dC1 de 3,0 x 250 mm, 5µm, mantenida a 60° C, usando una fase móvil que consiste en acetonitrilo y solución tampón monobásica de fosfato de potasio a pH 3,0, con detección UV a 206 nm.

20 25

Los resultados se muestran en las Tablas 7.1 a 7.3.

Tabla 7.1.1

		Ejemplo 7.1		
		Enter (n = 10)	Aplanado (n = 3) (15.000 lbs aplicadas)	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	205	207	204
	Grosor (mm)	5,95	1,01 ¹	0,96 ¹
	% Grosor		17,0	16,1
	Diámetro (mm)	7,02	17,13 ²	17,35 ²
	Resistencia a la rotura (N)	≥4383		
	Diámetro (mm) después de Resistencia a Rotura	5,84		
Grosor del comprimido medido antes y después de la Prueba con Martillo (mm)		Antes	Después	
		6,04	2,96	
		5,95	3,10	

		6,03	3,32		
		Entero	Entero	Aplanado	Aplanado
		SGF	40% EtOH	SGF	40% EtOH
Disolución (% Liberado) (n = 3)	0,5 hr	11	9	17	13
	0,75 hr	15	12	23	18
	1,0 hr	20	16	28	21
	1,5 hr	27	21	36	29
	2,0 hr	34	27	44	35

Entero

Disolución (% Liberado) (n = 6)	0,5 hr	-
	1 hr	22
	2 hr	-
	4 hr	57
	8 hr	-
	12 hr	97

¹ 3 mediciones por comprimido² 2 mediciones por comprimido³ los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a un máximo de fuerza de 438 Newton

5

Tabla 7.1,2

Pruebas de Estabilidad Ejemplo 7.1						
Condiciones de almacenamiento (°C/% RH) y tiempo de almacenamiento ¹						
		Inicial	1 Ms 40/75	2 Ms 40/75	3 Ms 25/60	3 Ms 40/75
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	22	21	21	20	21
	4 hr	57	57	58	56	58
	12 hr	97	98	98	97	97
Prueba de ensayo (% de oxicodona	Ensayo 1	96,6	96,2	97,3	97,1	95,0
	Ensayo 2	95,3	97,2	95,7	98,7	96,0

HCl) ²	Promedio	96,0	96,7	96,5	97,9	95,5
Prueba de ONO (% de N-óxido de oxicodona) ²		0,02	0,06	0,06	0,04	0,05

¹ [Ms = mes(es)]; ² con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 7.2.1

		Ejemplo 7.2		
		Entero (n = 10)	Aplanado (n = 3) (20.000 lbs aplicadas)	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	154	154	153
	Grosor (mm)	4,68	0,751	0,771
	% Grosor		16,0	16,5
	Diámetro (mm)	7,02	17,14 ²	16,90 ²
	Resistencia a la rotura (N)	438 ³		
	Diámetro (mm) después de Resistencia a la rotura	4,93		
Grosor del comprimido medido antes y después de la Prueba con Martillo (mm)		Antes	Después	
		4,73	2,65	
		4,64	2,95	
		4,67	2,60	
		Entero	Entero	Aplanado
		SGF	40% EtOH	SGF
Disolución (% Liberado) (n = 3)	0,5 hr	14	10	21
	0,75 hr	19	14	27
	1,0 hr	24	17	33
	1,5 hr	33	23	44
	2,0 hr	40	29	53
Entero				
Disolución (% Liberado)	0,5 hr	-		
	1 hr	26		

(n = 6)	2 hr	-
	4 hr	67
	8 hr	-
	12 hr	98

¹ 3 mediciones por comprimido

² 2 mediciones por comprimido

³ los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a un máximo de fuerza de 438 Newton

5

Tabla 7.2.2

Pruebas de estabilidad Ejemplo 7.2								
		Condiciones de almacenamiento (°C/% RH) y tiempo de almacenamiento ¹						
		Inicial	1 Ms 40/75	2 Ms 40/75	3 Ms 25/60	3 Ms 40/75	6 Ms 25/60	6 Ms 40/75
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	26	24	22	23	24	25	25
	4 hr	67	66	61	65	64	64	69
	12 hr	98	101	97	98	99	99	97
Prueba de Ensayo (% de oxicodona HCl) ²	Ensayo 1	97,1	97,7	96,4	98,4	97,3	96,3	94,1
	Ensayo 2	96,6	96,6	96,2	98,0	96,9	96,3	94,2
	Promedio	96,9	97,1	96,3	98,2	97,1	96,3	94,2
Prueba de ONO (% de N-óxido de oxicodona) ²		0,02	0,08	0,04	0,03	0,04	0,06	0,26

¹ [Ms = mes(es)]; ² con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 7.3.1

Ejemplo 7.3				
		Enteró (n = 10)	Aplanado (n = 3) (15.000 lbs aplicadas)	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	103	102	104
	Grosor (mm)	3,92	0,61 ¹ (15,6)	0,66 ¹ (16,8)

	Diámetro (mm)	6,25	15,36 ²	15,24 ²
	Resistencia a la rotura (N)	439 ³		
	Diámetro (mm) después de Resistencia a la rotura	3,80		
		Antes	Después	
	Grosor del comprimido medido antes y después de la Prueba con Martillo (mm)	3,90	1,66	
		3,89	1,97	
		3,91	1,56	
		Entero	Entero	Aplanado
		SGF	40% EtOH	SGF
				40% EtOH
Disolución (% Liberado) (n = 3)	0,5 hr	19	15	26
	0,75 hr	25	20	34
	1,0 hr	30	25	40
	1,5 hr	41	33	51
	2,0 hr	50	41	60
		Entero		

Disolución (% Liberado) (n = 6)	0,5 hr	
	1 hr	32
	2 hr	-
	4 hr	83
	8 hr	-
	12 hr	101

¹ 3 mediciones por comprimido

² 2 mediciones por comprimido

³ Los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a un máximo de fuerza de 439 Newton

Tabla 7.3,2

Pruebas de estabilidad Ejemplo 7.3					
		Condiciones de almacenamiento (°C/% RH) y tiempo de almacenamiento ¹			
		Inicial	1 Ms 40/75	2 Ms 40/75	3 Ms 25/60
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	32	29	30	31
	4 hr	83	76	77	78
	12 hr	101	103	102	103
Prueba de Ensayo (% de oxicodona HCl) ²	Ensayo 1	99,4	99,4	97,3	101,0
	Ensayo 2	98,8	98,9	100,0	101,0
	Promedio	99,1	99,1	98,6	101,0
Prueba de ONO (% de N-óxido de oxicodona) ²		0,05	0,01	0,01	0,02

¹ [Ms = mes(es)]; ² con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

EJEMPLO 8

5

Se elaboraron otros dos comprimidos de clorhidrato de oxicodona de 160 mg (Ejemplos 8.1 y 8.2).

Composiciones:

	Ejemplo 8.1		Ejemplo 8.2	
Ingrediente	mg/unidad	%	mg/unidad	%
Clorhidrato de oxicodona	160	25	160	25
Óxido de Polietileno (PM alto, grado 301)	476,8	74,5	284,8	44,5
Óxido de Polietileno (PM bajo, grado N10)	0	0	192	30
Esterato de Magnesio	3,2	0,5	3,2	0,5
Total	640	100	640	100

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Se mezclaron en seco el HCl de oxicodona y el óxido de polietileno en un mezclador Black & Decker Handy Chopper de doble cuchilla, de baja/alta cizalla, con una capacidad de 1,5 tazas durante 30 segundos.

2. Se adicionó estearato de magnesio y se mezcló con la mezcla obtenida en la etapa 1 durante otros 30 segundos.

5 3. Se comprimió la mezcla obtenida en la etapa 2 al peso objetivo en una prensa para comprimidos Manesty Type F3, de una sola estación, usando una herramienta con forma de cápsula (7,937 x 14,290 mm).

4. Los comprimidos de la etapa 2 se colocaron sobre una bandeja en un horno Hotpack, modelo 435304, a 73° C durante 3 horas para curar los comprimidos.

10 Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas de resistencia a la manipulación indebida (resistencia a la rotura), se realizaron de la siguiente manera:

Los comprimidos se probaron *in vitro*, usando un Aparato 1 USP (cestillo), a 100 rpm, en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, usando un Espectrómetro UV/VIS Agilent, Modelo HP8453, longitud de onda Uv a 280 nm, después de haberlos sometido a curado durante 3 horas. Las dimensiones de los comprimidos no curados y curados, y los resultados de disolución se muestran en la Tabla 8.

15 Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos no curados y curados fueron sometidos a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 196 Newton, usando un Aparato Schleuniger 2E/106, para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Adicionalmente, se aplanaron los comprimidos con un martillo, aplicando manualmente 10 golpes de martillo, para impartir la manipulación indebida física (prueba con martillo). Los resultados se muestran en la Tabla 8.

20

Tabla 8

	Ejemplo 8.1		Ejemplo 8.2	
	No curado (n = 12)	Curado de 3h (n = 5)	No curado (n = 12)	Curado de 3 hr (n = 10)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	648	648	643
	Grosor (mm)	7,07	7,42	7,01
	Ancho (mm)	7,96	7,97	7,96
	Resistencia a la rotura (N)	196+ ¹ (n = 2)	196+ ¹ (n = 1)	196+ ¹ (n = 2)

Disolución (% Liberado)	0,5 hr	No probado	9	No probado	13
	1 hr		15		21
	2 hr		23		35
	4 hr		38		59
	8 hr		60		89
	12 hr		76		92

Grosor después de la Prueba con Martillo (mm) (10 golpes aplicados)	Se rompió fácilmente	-	Se rompió fácilmente	3.80
---	-------------------------	---	-------------------------	------

manualmente)				
--------------	--	--	--	--

¹ El durómetro da un máximo de 20+ Kp equivalente a 196+ Newton (1 Kp = 9,807 Newton), los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a la fuerza máxima de 196 N.

EJEMPLO 9

5

Se elaboraron y se probaron tres ejemplos, cada uno con 12 mg de clorhidrato de hidromorfona.

Composiciones:

	Ejemplo 9.1	Ejemplo 9.2	Ejemplo 3.3
Comprimido	mg / unidad	mg / unidad	mg / unidad
HCl de hidromorfona	12	12	12
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 7.000.000; Polyox TM WSR 303)	483	681	829,5
Estearato de Magnesio	5	7	8,5
Total	500	700	850

Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	100	100	100
--	-----	-----	-----

Recubrimiento pelicular	mg / unidad	mg / unidad	mg / unidad
Estearato de Magnesio	0,100	0,142	0,170
Fórmula Y-5-18024-A del concentrado de recubrimiento pelicular blanco Opadry	15	21	25,5

Tamaño del lote de recubrimiento (kg)	80	79	80
---------------------------------------	----	----	----

10

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Se pasó el HCl de hidromorfona y el estearato de magnesio a través de un tamiz Sweco, equipado con una criba de malla 20, hacia recipientes separados adecuados.
2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:

15

Aproximadamente 25 kg de óxido de polietileno WSR 303

Clorhidrato de hidromorfona

Aproximadamente 25 kg de óxido de polietileno WSR 303

3. Se mezclaron los materiales de la etapa 2 durante 10 minutos con la barra I activada.
4. Se cargó el óxido de polietileno WSR 303 restante en el mezclador en "V" Gemco.
5. Se mezclaron los materiales de la etapa 4 durante 10 minutos con la barra activada.
6. Se cargó el estearato de magnesio en un mezclador en "V" Gemco.
- 5 7. Los materiales de la etapa 6 se mezclaron durante 3 minutos con la barra I desactivada.
8. La mezcla de la etapa 7 se cargó dentro de recipientes de acero inoxidables limpios y tarados.
9. Se comprimió la mezcla de la etapa 8 al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 40 estaciones, a una velocidad de 133.000 tph, usado una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de $\frac{1}{2}$ pulgada.
- 10 10. Se cargaron los comprimidos de la etapa 9 dentro de un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas, a una carga de 80 kg (Ejemplo 9.1 y 9.3) y 79 kg (Ejemplo 9.2).
11. La velocidad del bombo se fijó a 2 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó al fijar la temperatura del aire de escape hasta alcanzar una temperatura de entrada objetivo de aproximadamente 75° C. Se curaron los comprimidos durante 1 hora y 15 minutos en el siguiente intervalo de temperaturas de entrada: 75 – 87° C (Ejemplo 9.1), 75 – 89° C (Ejemplo 9.2) y 75 – 86° C (Ejemplo 9.3).
- 15 12. Al principio del enfriamiento, se aumentó la velocidad del bombo a 7 rpm, y se enfrió el lecho de comprimidos usando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de 25° C, hasta que la temperatura de escape alcanzó 30 – 34° C. Durante el proceso de enfriamiento, se adicionó el estearato de magnesio al lecho de comprimidos para reducir la pegajosidad de los comprimidos.
- 20 13. Se calentó el lecho de comprimidos usando la temperatura del aire de escape para buscar una temperatura de entrada de 55° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de salida se aproximó a 39° C, y se continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 3%.
14. Despues de terminar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27°C, el flujo de aire se mantuvo en lo fijado actualmente, y se enfrió el sistema a una temperatura de escape de 27 – 30° C.
- 25 15. Se descargaron los comprimidos.

EJEMPLO 10

Se preparó otro comprimido con 12 mg de clorhidrato de hidromorfona.

Composición:

Ejemplo 10	
Comprimido	Mg / unidad
HCl de hidromorfona	12
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 7.000.000; PolyoxTM WSR 303)	483
Esterato de Magnesio	5
Total	500
Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	119,98

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Se pasó el HCl de hidromorfona y el estearato de magnesio a través de un tamiz Sweco, equipado con una criba de malla 20, hacia recipientes separados adecuados.
2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:
 - 5 Aproximadamente 60 kg de óxido de polietileno WSR 303
 - Clorhidrato de hidromorfona
 - 3. Se mezclaron los materiales de la etapa 2 durante 10 minutos con la barra I activada.
 - 4. Se cargó el óxido de polietileno WSR 303 restante en el mezclador en "V" Gemco.
 - 5. Se mezclaron los materiales de la etapa 4 durante 10 minutos con la barra I activada.
 - 10 6. Se cargó el estearato de magnesio en un mezclador en "V" Gemco.
 - 7. Los materiales de la etapa 6 se mezclaron durante 3 minutos con la barra I desactivada.
 - 8. Se cargó la mezcla de la etapa 7 dentro de recipientes de acero inoxidable limpios y tarados.
 - 9. Se comprimió la mezcla de la etapa 8 al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 40 estaciones, a una velocidad de 150.000 tph, usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de $\frac{1}{2}$ pulgada.
 - 15 10. Se cargaron los comprimidos de la etapa 9 dentro de un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas, a una carga de 92,887 kg.
 - 11. La velocidad del bombo se fijó a 1,9 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó al fijar la temperatura del aire de escape hasta alcanzar una temperatura de entrada objetivo de aproximadamente 80° C. Se curaron los comprimidos durante 2 horas a una temperatura de entrada en el intervalo de $80 - 85^{\circ}$ C.
 - 20 12. Al final del curado y principio del enfriamiento, el lecho de comprimidos comenzó a aglomerarse (los comprimidos se pegaron). Se aumentó la velocidad del bombo hasta 2,8 rpm, pero el lecho de comprimidos se aglomeró totalmente, y fueron no recuperables para el recubrimiento.
 - 25 Se supone que se puede evitar la aglomeración de los comprimidos, por ejemplo, al bajar la temperatura de curado, al aumentar la velocidad del bombo, al usar Estearato de Magnesio como un agente antiadherente, o al aplicar un subrecubrimiento antes del curado.
 - 26 Sin embargo, se muestrearon algunos comprimidos antes del enfriamiento para la prueba in vitro, que se realizó de la siguiente manera:
 - 30 Los comprimidos curados se probaron in vitro, usando un Aparato 2 USP (paleta) a 75 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, usando un Waters Alliance System equipado con una columna Waters Novapak C18 de 3,9 mm x 150 mm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo, SDS y solución tampón monobásica de fosfato de sodio (pH 2,9). Se realizó la detección con un detector PDA. Los tiempos de muestreo de la muestras incluyeron 1, 2, 4, 8, 12, 18 y 22 horas.

Tabla 10

Disolución (% Liberado) (n = 6)	Aparato 2 USP	
	1 hr	19
	2 hr	30
	4 hr	48
	8 hr	77
	12 hr	95

	18 hr	103
	22 hr	104

EJEMPLO 11

Se preparó otro comprimido de clorhidrato de hidromorfona de 12 mg.

Composición:

Comprimido	mg / unidad
HCl de hidromorfona	12
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 7.000.000; Polyox TM WSR 303)	681
Estearato de Magnesio	7
Total	700

5

Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	122,53
---	--------

Recubrimiento pelicular	mg / unidad
Fórmula Y-5-18024-A del concentrado de recubrimiento pelicular blanco Opadry	21

Tamaño del lote de recubrimiento(kg)	80
--------------------------------------	----

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

10

1. Se pasó el HCl de hidromorfona y el estearato de magnesio a través de un tamiz Sweco, equipado con una criba de malla 20, hacia recipientes separados adecuados.

2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:

Aproximadamente 60 kg de óxido de polietileno WSR 303

Clorhidrato de hidromorfona

15

3. Se cargó el óxido de polietileno WSR 303 restante en el mezclador en "V" Gemco.

4. Se mezclaron los materiales de la etapa 4 durante 10 minutos, con la barra I activada.

5. Se cargó el estearato de magnesio en un mezclador en "V" Gemco.

6. Los materiales de la etapa 5 se mezclaron durante 3 minutos con la barra I desactivada.

7. Se cargó la mezcla de la etapa 6 dentro de recipientes de acero inoxidable limpios y tarados.

8. Se comprimió la mezcla de la etapa 7 al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 40 estaciones, a una velocidad de 150.000 tph, usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de $\frac{1}{2}$ pulgada.

9. Se cargaron los comprimidos de la etapa 8 en un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas, a una carga de 80.000 kg.

5 10. La velocidad del bombo se fijó a 1,8 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura del aire de escape hasta alcanzar una temperatura de entrada objetivo de aproximadamente 80° C. Se curaron los comprimidos durante 1,25 horas a una temperatura de entrada en el intervalo de 75 – 85° C.

11. Al final del curado y al principio del enfriamiento, el lecho de comprimidos comenzó a aglomerarse (los comprimidos se pegaron). Se aumentó la velocidad del bombo hasta 10 rpm, y los comprimidos se separaron.

10 12. La velocidad del bombo continuó a 10 rpm aproximadamente, y se enfrió el lecho de comprimidos usando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de 25° C hasta que la temperatura de escape alcanzó 30 - 34° C.

15 13. El lecho de comprimidos se calentó usando la temperatura del aire de escape, para buscar una temperatura de entrada de 55° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de salida se aproximó a 39° C, y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 3%.

14. Despues de completar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27° C, el flujo de aire se mantuvo en lo fijado actualmente, y se enfrió el sistema a una temperatura de escape de 27 – 30° C.

15. Se descargaron los comprimidos.

20 La prueba in vitro se realizó de la siguiente manera:

25 Los comprimidos recubiertos se probaron in vitro, usando un Aparato 2 (paleta) a 75 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, usando un Waters Alliance System, equipado con una columna Waters Novapak C18 de 3,9 mm x 150 mm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo SDS y solución tampón de fosfato de sodio monobásica (pH 2,9). La detección se realizó con un detector PDA. Los tiempos de muestreo de la muestra incluyen 1, 2, 4, 8, 12, 18, 22 y 24 horas. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

		Aparato 2 USP
Disolución (% Liberado) (n medio = 6)	1 hr	12
	2 hr	19
	4 hr	29
	8 hr	46
	12 hr	60
	18 hr	76
	22 hr	84
	24 hr	88

EJEMPLO 12

30 Se elaboraron otros dos ejemplos que contienen 10 mg de clorhidrato de oxicodona, los cuales incluyen núcleos, que se muestran en el Ejemplo 2.3; los comprimidos fueron recubiertos con un recubrimiento de óxido de polietileno, para proporcionar un retardo de liberación.

Composición: Núcleos

Ingrediente	mg / unidad
HCl de oxicodona	10
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR301	85
Hidroxipropilcelulosa (Klucel TM HXF)	5
Total Núcleos de Comprimidos	100

Composición: Recubrimiento de Compresión sobre Núcleos

	Ejemplo 12.1	Ejemplo 12.2
Ingrediente	mg / unidad	mg / unidad
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR301)	200	100
Núcleo	100	100
Total Peso de Comprimido	300	200

Proceso de elaboración:

5

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Un comprimido del Ejemplo 2.3 se usó como núcleo de comprimido.

2. Una prensa de comprimidos Manesty Tipo F 3, de una sola estación, se equipó con una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de 0,3125 pulgadas.

10 3. Para el Ejemplo 12.1, se colocó en la tinción aproximadamente 100 mg de Óxido de Polietileno, se centró el núcleo del comprimido manualmente en la tinción (sobre el lecho de polvo), otros 100 mg de Óxido de Polietileno se colocaron sobre el comprimido en la tinción.

4. Se comprimieron los materiales manualmente, girando la rueda de compresión.

15 5. Para el ejemplo 12.2, se colocaron aproximadamente 50 mg de Óxido de Polietileno en la tinción, se centró el núcleo del comprimido manualmente en la tinción (sobre el lecho de polvo), se colocaron otros 50 mg de Óxido de Polietileno sobre el comprimido en la tinción.

6. Los materiales se comprimieron manualmente girando la rueda de compresión.

7. Los comprimidos de la etapa 4 y la etapa 6 se colocaron sobre una bandeja, la que se colocó en un horno Hotpack, modelo 435304, en busca de los 75 °C durante 3 horas para curar los comprimidos recubiertos por compresión.

20

Se realizó una prueba in vitro de la siguiente manera:

Los comprimidos se probaron in vitro, usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, usando un Aparato USP Lambda 20, Espectrómetro UV/VIS Perkin Elmer,

UV a 220 nm. Los resultados de disolución y las dimensiones del comprimido curado recubierto por compresión se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12

Dimensiones del Comprimido	Ejemplo 12.1	Ejemplo 12.2	
	Peso (mg)	304	312
	Grosor (mm)	5,62	5,73
Diámetro (mm)	9,10	9,10	7,61
			7,54

Disolución (% Liberado) (n = 2)	0,5 hr	0	1
	1 hr	0	15
	2 hr	1	47
	4 hr	9	95
	8 hr	82	96
	12 hr	97	96

5

EJEMPLO 13

En el ejemplo 13, 5 comprimidos distintos de 156 mg (Ejemplos 13.1 a 13.5), incluyendo 10, 15, 20, 30 y 40 mg de HCl de oxicodona, se prepararon usando óxido de polietileno de alto peso molecular.

Composiciones:

	Ejemplo 13.1	Ejemplo 13.2	Ejemplo 13.3	Ejemplo 13.4	Ejemplo 13.5
Ingrediente	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	Mg/unidad
HCl de oxicodona	10	15	20	30	40
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR-301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Esterato de Magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Total Peso Núcleos (mg)	150	150	150	150	150

10

Tamaño total del lote	10 kg				
-----------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Recubrimiento	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	Mg/unidad
Película de Recubrimiento Opadry	6	6	6	6	6
Peso Total del Comprimido (mg)	156	156	156	156	156

Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	8,754	9,447	9,403	8,717	8,902
---------------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Se cargó un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I) – 16 cuartos, en el siguiente orden:

5 Aproximadamente ½ de óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxicodeona

Óxido de polietileno WSR 301 restante

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra I activada.

3. Se cargó el estearato de magnesio dentro del mezclador en "V".

10 4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada

5. La mezcla de la etapa 4 se cargó dentro de una bolsa plástica.

6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 8 estaciones a una velocidad de 35.000 thp, usando una herramienta (grabada) estándar, cóncava y redonda de 9/32 pulgadas.

15 7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron dentro de un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 24 pulgadas a una carga del bombo de 8,754 kg (Ejemplo 13.1), 9,447 kg (Ejemplo 13.2), 9,403 kg (Ejemplo 13.3), 8,717 kg (Ejemplo 13.4), 8,902 kg (Ejemplo 13.5).

8. Una sonda de temperatura (termopar de alambre) se colocó dentro del bombo, directamente sobre el lecho de comprimidos, de manera que la punta de la sonda estuviera cerca del lecho de comprimidos en movimiento.

20 9. La velocidad del bombo se fijó a 7 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura de entrada para alcanzar una temperatura objetivo de la sonda de 75° C. El punto de inicio de curado (según lo descrito en el método 4) se inició una vez que la temperatura de la sonda indicó aproximadamente 70° C (Ejemplo 13.1 a 68,3° C; Ejemplo 13.2 a 69,9° C, Ejemplos 13.3 y 13.4 a 70,0 °C, y Ejemplo 13.5 a 71,0 °C). Una vez que se alcanzó la temperatura objetivo de la sonda, la temperatura de entrada se ajustó cuando fue necesario para mantener esta temperatura objetivo de la sonda. Se curaron los comprimidos durante 90 minutos. Se aumentó la velocidad del bombo a 12 rpm en aproximadamente 60 minutos de curado (excepto para el Ejemplo 13.5, la velocidad del bombo se mantuvo a 7 rpm a lo largo del curado). Se sacaron las muestras después de 30 minutos, 60 minutos y 90 minutos de curado. El perfil de temperatura de los procesos de curado para los Ejemplos 13.1 a 13.5 se muestra en las Tablas 13.1.1 a 13.5.1, y en las Figuras 10 a 14.

30 10. Al final del curado, se adicionó estearato de magnesio al lecho de comprimidos en movimiento como agente antiadherente. La cantidad de estearato de magnesio adicionada fue 8,75 g (Ejemplo 13.1), 1,8887 g (Ejemplo 13.2), 1,8808 g (Ejemplo 13.3), 1,7400 g (Ejemplo 13.4) y 1,784 g (Ejemplo 13.5). Se pesó el estearato de magnesio en una bandeja para pesar, y se aplicó manualmente dispensando (espolvoreando) el polvo sobre el lecho de comprimidos en movimiento. La velocidad del bombo continuó a 12 rpm (Ejemplo 13.5 a 7 rpm), y se enfrió el lecho de comprimidos al fijar la temperatura de entrada a 21° C. El lecho de comprimidos se enfrió a una temperatura de escape de < 41° C.

11. Se calentó el lecho de comprimidos usando una entrada fijada de 55° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó aproximadamente 43° C, y se mantuvo hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 4%.

5 12. Después de terminar el recubrimiento pelicular, se redujo la velocidad del bombo (3 a 6 rpm), y la temperatura de entrada se fijó a entre 21° y 25° C para enfriar el sistema. El flujo de aire se mantuvo en lo fijado actualmente.

13. Se descargaron los comprimidos.

Las pruebas *in vitro*, incluyendo la prueba de resistencia a la rotura y medición de densidad, se realizaron de la siguiente manera:

10 14. Los comprimidos se curaron durante 30 minutos y 60 minutos, y los comprimidos curados durante 90 minutos y recubiertos se probaron *in vitro*, usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C. Se analizaron las muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase inversa en columna Waters Atlantis DC18 de 3,0 x 150 mm, 3 µm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo y solución tampón de fosfato de potasio no básica (pH 3,0), detección UV a 230 nm. Los tiempos de muestreo de la muestra incluyen 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 y 12,0 horas. Los resultados de disolución y dimensiones del comprimido correspondientes al tiempo de curado y temperatura respectivos se muestran en las Tablas 13.1.2 a 13.5.2.

15 16. Los comprimidos no curados, los comprimidos curados y los comprimidos recubiertos y curados fueron sometidos a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 439 Newton, usando un aparato Schleuniger Modelo 6D, para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura o una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza máxima de 196 Newton, usando un Aparato Schleuniger 2E /106 para evaluar la resistencia a la rotura.

20 21. La densidad de los comprimidos no curados y comprimidos curados para distintos períodos de tiempo (muestras de 30, 60 y 90 minutos) se determinó mediante el principio de Arquímedes, usando una balanza de carga superior Mettler Toledo, Modelo n.º AB 135-S/FACT, n.º de serie 1127430072 y un kit 33360 de determinación de densidad de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Montar la balanza Mettler Toledo con el Kit de Determinación de Densidad.
2. Llenar un vaso de precipitados de tamaño apropiado (200 ml) con hexano.
3. Pesar el comprimido en aire y registrar el peso como Peso A.
- 30 22. Transferir el mismo comprimido sobre la bobina inferior dentro del vaso de precipitados llenado con hexano.
5. Determinar el peso del comprimido en hexano y registrar como Peso B.
6. Calcular la densidad de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0, \text{ en la que}$$

ρ : Densidad del comprimido

35 A: Peso del comprimido en aire

B: Peso del comprimido inmerso en el líquido

ρ_0 : Densidad del líquido a una temperatura dada (densidad del hexano a 20° C = 0,660 g/ml (Índice de Merck)

7. Registrar la densidad.

40 41. Los valores de densidad de los que se informa son valores medios de 3 comprimidos, y todos se refieren a comprimidos no recubiertos.

Los resultados se muestran en las Tablas a continuación.

Tabla 13.1.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 13.1

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temperatura de entrada fijada (°C)	Temperatura de entrada real (°C) ²	Temperatura de la Sonda (°C) ³	Temperatura de escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	27	26,9	26,8	25,7	
10	-	75	74,9	59,5	56,8	
15	0	85	84,8	68,3	65,5	Inicio del curado
20	5	85	84,7	71	68,4	
26	11	85	84,8	72,8	70,1	
30	15	85	84,8	74	70,9	
45	30	83	83	74,8	74,7	Muestra de 30 min
55	40	81	81,2	74,8	76	
61	46	81	81,2	74,7	75,9	
65	50	81	81	74,8	75,8	
70	55	81	81	74,7	75,8	
75	60	81	81,1	75	75,9	Muestra de 60 min
85	70	81	81,1	74,6	75,8	
95	80	81	81,1	74,8	75,9	
105	90	81	80,9	74,9	76	Finalización del curado, muestra de 90 min
112	-	21	35,3	49	55,6	
128	-	21	33,4	32	-	

¹determinado de acuerdo con el método 4, ² temperatura medida en la entrada; ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre); ⁴temperatura medida en el escape

Tabla 13.1.2

Ejemplo 13.1					
		No curado (n = 5)	Curado de 30 min (n = 5)	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 90 min, recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	153	153	152	158
	Grosor (mm)	4,63	4,98	4,89	4,89

	Diámetro (mm)	7,14	7,00	6,98	6,98
	Resistencia a la rotura (N)	80	196 ¹	196 ¹	438 ²
			N = 3	n = 3	N = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	25 (9,5)	24 (8,4)	27 (7,3)
	2 hr	-	39 (7,7)	39 (8,7)	43 (6,6)
	4 hr	-	62 (7,0)	62 (5,8)	67 (6,8)
	8 hr	-	89 (4,7)	91 (5,0)	92 (2,9)
	12 hr	-	100 (3,3)	100 (3,6)	101 (2,4)

¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 196 N.

² fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 438 N.

Tabla 13.2.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 13.2

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temperatura de entrada fijada (°C)	Temperatura de entrada real (°C) ²	Temperatura de la sonda (°C) ³	Temperatura de escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	23	22,7	26,1	23,8	
5	-	85	81	55,7	55,1	
10	-	85	85,1	63,7	62,3	
21	0	85	84,8	69,9	69,1	Inicio del curado
31	10	85	85,1	72,3	70,9	
41	20	85	85,1	73,7	72,5	
51	30	82	82	74,8	75,8	Muestra de 30 min
61	40	82	81,9	75	76,2	
71	50	81	81	74,8	75,9	
81	60	81	80,8	75	75,9	Muestra de 60 min
91	70	81	81	74,9	76	
101	80	80,5	80,5	74,8	75,8	
111	90	80,5	80,5	74,8	75,7	Finalización del curado, muestra de

						90 min
118	-	21	23,1	50	55,1	
131	-	21	22,4	34,1	37,7	

¹determinado de acuerdo con el método 4, ² temperatura medida en la entrada; ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre); ⁴temperatura medida en el escape.

Tabla 13.2.2

		Ejemplo 13.2			
		No curado (n = 5)	Curado de 30 min (n = 5)	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 90 min, recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	152	153	152	157
	Grosor (mm)	4,69	4,99	4,90	4,84
	Diámetro (mm)	7,14	6,98	6,95	6,95
	Resistencia a la rotura (N)	62	196 ¹	196 ¹	196 ¹
			n = 6	n = 6	N = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	23 (10,6)	22 (8,5)	25 (5,2)
	2 hr	-	38 (10,1)	37 (7,7)	41 (4,6)
	4 hr	-	64 (9,5)	61 (8,1)	65 (3,6)
	8 hr	-	92 (6,8)	90 (4,6)	91 (2,4)
	12 hr	-	100 (3,4)	100 (3,2)	99 (2,9)

5

¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 196 N.

Tabla 13.3.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 13.3

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temperatura de entrada fijada (°C)	Temperatura de entrada real (°C) ²	Temperatura de la sonda (°C) ³	Temperatura de escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	25	24,9	27,8	26,2	
5	-	90	85	58,2	53,9	
10	-	90	89,8	67	65,1	
13	0	90	90,1	70	68,3	Inicio del curado

23	10	90	90	74,6	72,2	
33	20	86	85,9	74,7	73,4	
43	30	83	83,1	75,4	76,5	Muestra de 30 min
53	40	82	82,1	74,9	76,3	
63	50	81,5	81,8	75	76,4	
73	60	81,5	81,5	74,7	76,1	Muestra de 60 min
83	70	81,5	81,5	75	76,1	
93	80	81,5	81,6	75	76,1	
103	90	81,5	81,3	75	76,1	Finalización del curado, muestra de 90 min
109		21	35,5	50	57,5	
121		21	22,6	33,8	39,3	

¹determinado de acuerdo con el método 4, ² temperatura medida en la entrada; ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre); ⁴temperatura medida en el escape.

Tabla 13.3.2

		Ejemplo 13.3			
		No curado (n = 5)	Curado de 30 min (n = 5)	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 90 min, recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	154	154	152	160
	Grosor (mm)	4,56	4,85	4,79	4,77
	Diámetro (mm)	7,13	7,01	6,96	6,98
	Resistencia a la rotura (N)	83	196 ¹	196 ¹	196 ¹
			n = 6	n = 6	n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	22 (5,8)	26 (9,2)	23 (5,7)
	2 hr	-	37 (6,4)	42 (8,6)	39 (4,7)
	4 hr	-	61 (6,3)	67 (6,3)	64 (3,7)
	8 hr	-	90 (4,5)	93 (3,3)	92 (2,7)
	12 hr	-	99 (3,1)	101 (2,2)	101 (1,8)

¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 196 N.

Tabla 13.4.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 13.4

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temperatura de entrada fijada (°C)	Temperatura de entrada real (°C) ²	Temperatura de la sonda (°C) ³	Temperatura de escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	25	25	24,6	23,4	
5	-	90	85	46,8	51	
10	-	90	89,9	56,6	63,8	
15		90	89,8	68,5	68,7	
16	0	90	90,1	70	69,5	Inicio del curado
26	10	90	90	73,6	72,9	
36	20	86	86	75,4	76,8	
46	30	84	84	75,4	77,2	Muestra de 30 min
56	40	83	82,9	75,1	76,8	
66	50	82	81,4	74,8	76,6	
76	60	82	81,7	74,7	76,3	Muestra de 60 min
86	70	82	82,1	75	76,3	
96	80	82	82,1	75,1	76,3	
106	90	82	82,1	75,1	76,4	Finalización del curado, muestra de 90 min
112	-	21	33,8	55,9	50	
126	-	21	22,1	31,6	34,6	

5 ¹determinado de acuerdo con el método 4, ² temperatura medida en la entrada; ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre); ⁴temperatura medida en el escape.

Tabla 13.4.2

		Ejemplo 13.4			
		No curado (n = 5)	Curado de 30 min (n = 5)	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 90 min, recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150	151	150	159
	Grosor (mm)	4,43	4,73	4,67	4,68
	Diámetro (mm)	7,13	7,00	6,97	7,00
	Resistencia a la rotura (N)	65	196 ¹	196 ¹	196 ¹
			N = 6	n = 6	N = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	29 (3,2)	25 (7,9)	24 (5,5)
	2 hr	-	47 (3,1)	42 (6,7)	41 (5,2)
	4 hr	-	71 (2,4)	67 (5,2)	67 (6,2)
	8 hr	-	92 (2,5)	92 (4,3)	94 (3,2)
	12 hr	-	99 (2,1)	100 (2,8)	101 (2,2)

¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 196 N.

5

Tabla 13.5.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 13.5

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temperatura de entrada fijada (°C)	Temperatura de entrada real (°C) ²	Temperatura de la sonda (°C) ³	Temperatura de escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	80	69,2	39,8	35,6	
10	-	90	80,2	64,9	65,6	
20	0	90	90,2	70,9	71	Inicio del curado
25	5	90	89,9	71,7	72,4	
30	10	90	90,1	72,8	73,4	
35	15	85	87,1	74,1	76,1	
50	30	85	85	75,2	77,5	Muestra de 30 min
60	40	83	83,2	74,7	76,8	

80	60	83	83,1	75,1	76,5	Muestra de 60 min
90	70	83	83	75,3	76,6	
100	80	80	79,1	74,4	76	
110	90	80	80,1	73,6	74,7	Finalización del curado, muestra de 90 min
115	-	21	39,6	55,6	59,4	
120	-	21	24,5	41,5	45,2	
125	-	21	23	37,7	40,7	

¹ determinado de acuerdo con el método 4, ² temperatura medida en la entrada; ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre); ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 13.5.2

		Ejemplo 13.5				
		No curado (n = 5)	Curado de 30 min (n = 5)	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 90 min (n = 5)	Curado de 90 min, recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	156	157	154	153	158
	Grosor (mm)	4,45	4,66	4,57	4,52	4,51
	Diámetro (mm)	7,12	7,06	7,04	7,03	7,08
	Resistencia a la rotura (N)	90	438 ¹	438 ¹	438 ¹	438 ¹
	Diámetro relajado (mm) después de prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que 15 min)	-	4,57	4,68	4,69	4,67
Disolución (%) Liberado) SGF				n = 6		n = 6
	1 hr	-	28 (5,0)	29 (5,9)	-	26 (1,4)
	2 hr	-	45 (5,2)	45 (5,6)	-	42 (1,4)
	4 hr	-	69 (4,8)	70 (4,4)	-	68 (2,0)
	8 hr	-	93 (4,2)	94 (4,0)	-	94 (4,0)
	12 hr	-	98 (3,9)	102 (5,2)	-	99 (5,1)

¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 438 N.

Tabla 13.6

	Densidad (g/cm ³) ¹				Cambio de densidad después del curado (%) ²
	No curado	Curado de 30 min	Curado de 60 min	Curado de 90 min	
Ejemplo 13.1	1,172	1,131	1,134	1,137	-2,986
Ejemplo 13.2	1,174	1,137	1,137	1,140	-2,896
Ejemplo 13.3	1,179	1,151	1,152	1,152	-2,290
Ejemplo 13.4	1,182	1,167	1,168	1,172	-0,846
Ejemplo 13.5	1,222	1,183	1,183	1,187	-2,864

5 ¹ El valor de la densidad es el valor medio de 3 comprimidos medidos;

² El cambio de densidad después del curado se corresponde con el cambio de densidad observado en % de los comprimidos curados durante 90 min en comparación con los comprimidos no curados.

EJEMPLO 14

10 En el Ejemplo 14, se prepararon 5 comprimidos distintos de 156 mg (Ejemplos 14.1 a 14.5), que incluían 10, 15, 20, 30 y 40 mg de HCl de oxicodona, usando óxido de polietileno de alto peso molecular, en un tamaño más grande de lote, comparado con el Ejemplo 13.

Composiciones:

	Ejemplo 14.1	Ejemplo 14.2	Ejemplo 14.3	Ejemplo 14.4	Ejemplo 14.5
Ingrediente	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad
Oxicodona HCl	10	15	20	30	40
Óxido de Polietileno (PM: aprox. 4,000,000; PolyoxTM WSR- 301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Estearato de Magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Peso Total de Núcleo (mg)	150	150	150	150	150

Tamaño total del lote	100 kg				
-----------------------	--------	--------	--------	--------	--------

Recubrimiento	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad
Recubrimiento de Película Opadry	6	6	6	6	6

Peso Total del Comp. (mg)	156	156	156	156	156
---------------------------	-----	-----	-----	-----	-----

Tamaño del lote de recubrimiento (kg)	97,480	98,808	97,864	99,511	98,788
---------------------------------------	--------	--------	--------	--------	--------

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

- 5 1. El estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz Sweco, equipado con una criba de malla 20, hacia recipientes separados adecuados.
2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:
Aproximadamente ½ de óxido de polietileno WSR 301
Clorhidrato de oxicodona
Óxido de polietileno WSR 303 restante
- 10 3. Los materiales de la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos con la barra I activada.
4. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.
5. La mezcla de la etapa 4 se mezcló durante 5 minutos con la barra I desactivada.
6. La mezcla de la etapa 5 se cargó dentro recipientes de acero inoxidable, limpios y tarados.
- 15 7. La mezcla de la etapa 6 se comprimió al peso objetivo en un prensa para comprimidos de 40 estaciones a 135.000 tph, usando una herramienta (grabada) estándar redonda y cóncava de 9/32 pulgadas.
8. Se cargaron los comprimidos de la etapa 7 en un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas, a una carga de 97,480 kg (Ejemplo 14.1), 98,808 kg (Ejemplo 14.2), 97,864 kg (Ejemplo 14.3), 99,511 kg (Ejemplo 14.4) y 98,788 kg (Ejemplo 14.5).
- 20 9. La velocidad del bombo se fijó a 7 rpm, y se calentó el lecho de comprimidos fijando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura del aire de entrada de 75° C. Se curaron los comprimidos a la temperatura de entrada objetivo durante 1 hora (Ejemplos 14.1 a 14.5). El punto de inicio usado para determinar el tiempo de curado de acuerdo con el método 1 fue el punto cuando la temperatura de entrada alcanzó la temperatura objetivo de 75° C. El perfil de temperatura de los procesos de curado de los Ejemplos 14.1 a 14.5 se muestra en las Tablas 14.1.1 a 14.5.1 y en las Figuras 15 a 19.
- 25 10. La velocidad del bombo continuó a 7 rpm para los Ejemplos 14.2, 14.4 y 14.5. Se aumentó la velocidad del bombo hasta 10 rpm para el Ejemplo 14.1 y hasta 8 rpm para el Ejemplo 14.3. Para los Ejemplos 14.2 y 14.5, se adicionaron 20 mg de estearato de magnesio como agente antiadherente. El lecho de comprimidos se enfrió bajando lentamente la temperatura de escape fijada (Ejemplo 14.1) o fijando inmediatamente la temperatura de escape fijada a 25° C (Ejemplo 14.2) ó 30 °C (Ejemplos 14.3 a 14.5) hasta alcanzar una temperatura de escape objetivo de 30° a 34° C.
- 30 11. El lecho de comprimidos se calentó usando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de 55° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape se aproximó a 39° C, y se continuó hasta alcanzar la ganancia de peso objetivo del 4%.
- 35 12. Despues de terminar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27° C, se mantuvo el flujo de aire en lo fijado actualmente y el sistema se enfrió a una temperatura de escape de 27 – 30° C.
13. Se descargaron los comprimidos.

Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas de resistencia a la rotura y pruebas de estabilidad, se realizaron como se describe a continuación.

40 Se curaron los comprimidos durante 1 hora, y los comprimidos recubiertos se probaron *in vitro* usando un Aparato 1USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C. Se analizaron las muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa, en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 150 mm, 3µm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo y solución tampón de fosfato

de potasio no básica (pH 3,0), detección UV a 230 nm. Los tiempos de muestreo de las muestras incluyeron 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 12,0 horas. Los resultados de disolución y las dimensiones de los comprimidos correspondientes al tiempo de curado y temperatura respectivos se muestran en las Tablas 14.1.2 a 14.5.2.

5 Los comprimidos no recubiertos fueron sometidos a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 196 Newton, usando un Aparato Schleuniger 2E / 106, para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.

10 Los comprimidos recubiertos y curados fueron sometidos a una prueba de estabilidad, almacenándolos en frasco de 100 comprimidos en distintas condiciones de almacenamiento (25° C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un determinado periodo y, posteriormente, probando los comprimidos in vitro, según se describe más arriba. Los tiempos de muestreo de las muestras respecto del almacenamiento incluyeron la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento; los tiempos de muestreo de las muestras respecto de la prueba de disolución incluyeron 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 y 12,0 horas.

15 Los comprimidos recubiertos y curados fueron sometidos a otra prueba de estabilidad, almacenándolos en frasco de 100 comprimidos en distintas condiciones de almacenamiento (25°C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un periodo determinado y, posteriormente sometiéndolos a una prueba de ensayo para determinar el contenido de HCl de oxicodona en las muestras de los comprimidos. Los tiempos de muestreo de las muestras respecto del almacenamiento, incluyen la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento. En la prueba de ensayo, se extrajo clorhidrato de oxicodona de dos sets de diez comprimidos cada uno, con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo constante agitación magnética en un frasco volumétrico de 1000 mL hasta la dispersión completa de los comprimidos o durante la noche. Las soluciones de las muestras se diluyeron y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, 5 µm, mantenidas a 60° C, usando una fase móvil que consiste en acetonitrilo y solución tampón de fosfato de potasio monobásica, pH 3,0, con detección UV a 280 nm.

20 25 Los comprimidos recubiertos y curados fueron sometidos a otra prueba de estabilidad, almacenándolos en frascos de 100 comprimidos en distintas condiciones de almacenamiento (25° C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un periodo determinado y, posteriormente sometiéndolos a la prueba de oxicodona- N-óxido (ONO), para determinar el contenido de N-óxido de oxicodona del producto de degradación y los productos de degradación desconocidos en porcentaje en peso, con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona. Los tiempos de muestreo de las muestras respecto del almacenamiento, incluyeron la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento. En la prueba de ONO, el clorhidrato de oxicodona y sus productos de degradación se extrajeron de un conjunto de diez comprimidos, con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo constante agitación magnética, en un frasco volumétrico de 1000 mL hasta la dispersión completa de los comprimidos o durante la noche. Las soluciones de las muestras se diluyeron y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 250 mm, 5µm, mantenidas a 60° C, usando una fase móvil que consiste en acetonitrilo y solución tampón de fosfato de potasio monobásica, pH 3,0, con detección UV a 206 nm.

30 35 La densidad de los comprimidos no curados, comprimidos curados y comprimidos curados/recubiertos se determinó según se describe para el Ejemplo 13.

40 Los resultados se muestran en las Tablas a continuación.

Tabla 14.1.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 14.1

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temp. entrada (°C) ²	Temp. escape fijada (°C)	Temp. escape real (°C) ³	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	-	-	-	7	Se carga el bombo, se comienza a calentar
20	-	65	57	56	7	
21	-	65,0			7	
28	-	70,0			7	
30	-	72,0	64	63	7	

36	0	75,0	65	65	7	Inicio del curado, muestra de 0 min
43	7	73,2			7	
46	10	73	67	67		
51	15	72,2			7	muestra de 15 min
56	20	71,8	67	67	8	
66	30	75,0	68	68	8	muestra de 30 min
76	40	73,0	68	68	8	
81	45	74,8			8	
86	50	74,3	69	69	8	
92	56	72,3			8	
96	60	71,0	69	69	8	Finalización del curado, muestra de 60 min, no se usó Estearato Mg, se comienza a enfriar, flujo de comprimidos pegajoso
101	-	62,0			8	Flujo de comprimidos empieza a aglomerarse
104	-	59,2			9	Flujo muy aglomerado (flujo de comprimidos "capas")
106	-	57	62	62	10	
109	-	54,9			9	Flujo de comprimidos está todavía levemente aglomerado, pero mejor.
110	-	53,2			8	Flujo de comprimidos vuelve a ser normal
116	-	48,0	58	58	8	
126	-	29,0	30	46	7	
132	-	24,0	30	33	7	

¹ determinado de acuerdo con el método 1, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida en el escape.

Tabla 14.1.2

Ejemplo 14.1				
		No curado	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 60 min, recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	150	158
	Grosor (mm)	4,42 (n = 5)	4,71	4,75

	Diámetro (mm)	7,14 (n = 5)	7,05	7,07
	Resistencia a la rotura (N)	68 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	-	25
	2 hr	-	-	42
	4 hr	-	-	67
	8 hr	-	-	94
	12 hr	-	-	101

¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 196 N.

Tabla 14.1.3

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.1, almacenamiento a 25 °C/60 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6 SGF)	1 hr	25	24	24	23	23
	2 hr	42	40	38	38	39
	4 hr	67	64	61	61	64
	8 hr	94	90	87	89	90
	12 hr	101	99	94	100	97
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	9,8	9,8	9,8	9,8	9,7
	Ensayo 2	9,8	9,9	9,8	9,9	9,8
	Promedio	9,8	9,8	9,8	9,9	9,8
Pruebas de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno desconocido (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Total de productos de degradación (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 14.1.4

		Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.1, almacenamiento a 40 °C/75 % RH				
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6 SGF)	1 hr	25	25	25	24	23
	2 hr	42	-	41	38	39
	4 hr	67	66	63	62	64
	8 hr	94	-	89	88	90
	12 hr	101	100	96	98	96
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	9,8	10,0	9,7	9,8	9,8
	Ensayo 2	9,8	9,9	9,7	9,7	9,8
	Promedio	9,8	9,9	9,7	9,7	9,8
	N-óxido de oxicodona (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno desconocido (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Total de productos de degradación (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

5

Tabla 14.2.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 14.2

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temp. entrada (°C) ²	Temp. escape fijada (°C)	Temp. escape real (°C) ³	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	18	50	20	7	Se carga el bombo, se comienza a calentar
1	-	41,0			7	
5	-		50,0	62,0	7	
8	-	67,7	51,0	50,5	7	
10	-	71	56	55		

14	0	75,0	61,7	61,9	7	Inicio del curado, muestra de 0 min
19	5	77,2	61,7	64,8	7	
21	7	77,8			7	Entrada alta, luego cae a 71 °C
24	10	68,9	65,3	65,3	7	
29	15	70,6	66,1	65,5	7	muestra de 15 min
33	19	72,6			7	
34	20	73,6	67,0	66,3	7	
36	22	75,0			7	
39	25	75,9	67,0	67,3	7	
44	30	73,3	67,0	67,4	7	muestra de 30 min
49	35	70,1	67,2	67,0	7	
54	40	71,7	67,5	67,3	7	Algunos comprimidos se pegan en las asas de soporte del bombo, no se observa adherencia permanente
59	45	74,3	68,0	67,9	7	muestra de 45 min
64	50	75	68	68	7	
66	52	73,6	68,0	68,2	7	
69	55	72,4	68,0	68,1	7	
74	60	73,0	68	68	7	Finalización del curado, muestra de 60 min, se agrega 20 g de Estearato Mg, flujo de comprimidos levemente pegajoso (en base al flujo de cascada visual), flujo mejora inmediatamente después de agregar estearato Mg

75	-	73	25	68	7	Flujo de comprimidos normal observado durante el enfriamiento
78	-	44,7	25	62,3	7	
81	-	36,8	25	57,4	7	
84	-	31,8	25	54,6	7	
85	-	30	25	53	7	
94	-	23	25	33	7	

¹ determinado de acuerdo con el método 1, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida en el escape.

Tabla 14.2.2

		Ejemplo 14.2		
		No curado	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 60 min, recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	149	156
	Grosor (mm)	4,38 (n = 5)	4,68	7,09
	Diámetro (mm)	7,13 (n = 5)	7,07	4,70
	Resistencia a la rotura(N)	70 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	-	23
	2 hr	-	-	39
	4 hr	-	-	64
	8 hr	-	-	93
	12 hr	-	-	100

¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 196 N.

Tabla 14.2.3

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.2, almacenamiento a 25 °C/60 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	23	24	26	22	24
	2 hr	39	40	41	37	40
	4 hr	64	65	65	61	65

	8 hr	93	91	90	90	91
	12 hr	100	100	97	99	99
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	14,6	14,9	14,6	14,7	14,8
	Ensayo 2	14,8	14,9	14,7	14,8	14,9
	Promedio	14,7	14,9	14,7	14,7	14,8
Pruebas de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno desconocido (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Total de productos de degradación (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 14.2.4

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.2, almacenamiento a 40 °C/75 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6 SGF)	1 hr	23	25	26	22	24
	2 hr	39	41	42	36	40
	4 hr	64	66	66	58	65
	8 hr	93	94	92	87	91
	12 hr	100	102	97	97	98
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	14,6	14,8	14,7	14,6	14,9
	Ensayo 2	14,8	14,8	14,7	14,5	14,7
	Promedio	14,7	14,8	14,7	14,5	14,8
Pruebas de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno desconocido (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Total de productos de degradación (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 14.3.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 14.3

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temp. entrada (°C) ²	Temp. escape fijada (°C)	Temp. escape real (°C) ³	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	17,1	50	18	7	Se carga el bombo, se comienza a calentar
5	-	61,0	50	42,5	7	
10	-	70,2	56	55,8	7	
15	0	75,0	61,6	61,9	7	Inicio del curado, muestra de 0 min
20	5	78,5	62,8	65,4	7	
22	7	79,0	62,8	66,3	7	Entrada alta
25	10	69,7	65,6	65,6	7	
30	15	68,4	66,0	65,3	7	muestra de 15 min
35	20	72,4	66,7	66,1	7	
40	25	75,6	67,5	67,3	7	
45	30	76,9	68,0	67,9	7	muestra de 30 min
55	40	73,0	68,4	68,2	7	
60	45	73,9	68,6	68,4	7	muestra de 45 min
65	50	75	68,9	68,8	7	
68	53	-	-	-	7	Algunos comprimidos (1-4) se pegan en las asas de soporte del bombo, buen flujo de comprimidos
70	55	76,2	69,6	69,6	8	
75	60	77,0	70,5	70,8	8	Finalización del curado, muestra de 60 min, se agrega 20 g de Estearato Mg, flujo de comprimidos mejora inmediatamente
76	-	76	30	71	8	Flujo de comprimidos normal observado durante el enfriamiento,
79	-	43,9	30	60,6	8	

85	-	31,1	30	54,1	8	no se observa adherencia
86	-	30	30	53	8	
96	-	23	30	33	8	

¹ determinado de acuerdo con el método 1, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida en el escape.

Tabla 14.3.2

		Ejemplo 14.3		
		No curado	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 60 min, recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	150	156
	Grosor (mm)	4,38 (n = 5)	4,69	4,67
	Diámetro (mm)	7,14 (n = 5)	7,08	7,10
	Resistencia a la rotura(N)	64 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	-	24
	2 hr	-	-	41
	4 hr	-	-	66
	8 hr	-	-	92
	12 hr	-	-	98

5 ¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 196 N.

Tabla 14.3.3

		Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.3, almacenamiento a 25 °C/60 % RH				
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	24	25	22	24	21
	2 hr	41	42	38	40	38
	4 hr	66	69	61	66	63
	8 hr	92	96	89	91	88
	12 hr	98	102	97	99	96

Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	19,6	19,4	19,5	19,4	19,8
	Ensayo 2	19,4	193	194	194	19,4
	Promedio	19,5	19,4	19,4	19,4	19,6
Pruebas de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno desconocido (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Total de productos de degradación (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 14.3.4

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.3, almacenamiento a 40 °C/75 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	24	27	24	23	22
	2 hr	41	44	40	39	40
	4 hr	66	70	63	63	65
	8 hr	92	94	90	89	90
	12 hr	98	102	98	98	98
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	19,6	19,3	19,6	19,3	19,7
	Ensayo 2	19,4	19,3	19,7	19,4	19,4
	Promedio	19,5	19,3	19,6	19,4	19,6
Pruebas de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno desconocido (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Total de productos de degradación (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

5 ¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 14.4.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 14.4

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temp. entrada (°C) ²	Temp. del lecho (°C) ³	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. escape real (°C) ⁴	Comentarios ⁵
						Se carga el bombo, se comienza a calentar
3		63,0	46,5	50,0	41,2	
		66,7	49,9	50,0	48,0	
10	0	75,0	60,5	60,0	59,0	Inicio del curado, muestra de 0 min
14	4	78,4	65,2	61,5	63,6	
15	5	79,1	66,0	61,5	64,5	
20	10	67,6	66,2	63,0	64,7	
24	15	69,2	66,7	65,7	64,9	muestra de 15 min
28	19	73,0	67,8	66,4	65,8	
29	20	73,5	68,0	67,0	66,0	
32	23	75,6	69,0	67,0	66,7	
34	25	75,9	69,4	67,0	67,0	
39	30	76,5	70,2	67,7	67,7	muestra de 30 min
44	35	76,8	70,8	68,2	68,2	
47	38	76,7	71,0	68,8	68,4	Algunos comprimidos se pegan en las asas de soporte del bombo, no se observa adherencia permanente
49	40	77,4	71,0	69,3	68,7	
52	43	78,7	71,5	69,5	69,2	
54	45	79,1	72,1	70,0	69,5	muestra de 45 min
58	49	-	73,3	-	-	
59	50	81,0	73,8	70,1	70,8	
65	56	73,0	74,1	71,7	71,5	
69	60	74,0	74,5	71,7	71,3	Finalización del curado, muestra de 60 min, se agrega 20 g de estearato Mg, se comienza a enfriar, flujo

						de comprimidos levemente pegajoso (en base al flujo de cascada visual, algunos comprimidos todavía se pegan en las asas de soporte, flujo/cascada mejora inmediatamente después de agregar estearato Mg)
72	-	48,9	65,3	30,0	65,3	Flujo de comprimidos normal observado durante el enfriamiento
75	-	39,7	58,6	30,0	56,8	
79	-	33,2	56,4	30,0	54,6	
84	-	27,7	50,0	30,0	48,4	

¹ determinado de acuerdo con el método 1, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura del lecho de comprimidos, es decir, temperatura de las formulaciones de matrices de liberación prolongada, medidas con una pistola IR, ⁴ temperatura medida en el escape, ⁵ la velocidad del bombo fue 7 rpm a lo largo del proceso de curado.

5

Tabla 14.4.2

		Ejemplo 14.4		
		No curado	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 60 min, recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	149	157
	Grosor (mm)	4,34 (n = 5)	4,60	4,63
	Diámetro (mm)	7,14 (n = 5)	7,09	7,14
	Resistencia a la rotura(N)	61 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	-	22
	2 hr	-	-	39
	4 hr	-	-	66
	8 hr	-	-	94
	12 hr	-	-	100

¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 196 N.

Tabla 14.4.3

		Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.4, almacenamiento a 25 °C/60 % RH				
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	22	23	24	24	23
	2 hr	39	39	39	41	40
	4 hr	66	64	63	68	65
	8 hr	94	91	88	93	91
	12 hr	100	98	96	99	98
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	29,8	28,8	28,4	28,8	29,2
	Ensayo 2	29,1	29,0	28,8	28,8	29,2
	Promedio	29,0	28,9	28,6	28,8	29,2
Pruebas de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno desconocido (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Total de productos de degradación (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 14.4.4

		Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.4, almacenamiento a 40 °C/75 % RH				
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	22	26	24	24	24
	2 hr	39	44	41	41	41
	4 hr	66	70	64	67	67
	8 hr	94	93	88	92	93
	12 hr	100	99	96	98	98
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	28,8	29,3	28,2	29,0	28,4
	Ensayo 2	29,1	29,3	28,1	28,9	28,6
	Promedio	29,0	29,3	28,1	28,9	28,5

Pruebas de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno desconocido (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Total productos de degradación (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 14.5.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 14.5

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temp. entrada (°C) ²	Temp. del lecho (°C) ³	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. de escape real (°C) ⁴	Comentarios ⁵
0	-	16,6	30	60,0	19,7	Se carga el bombo, se comienza a calentar
1	-	-	32	60,0	-	
4	-	56,8	39,8	60,0	36,7	
5	-	60,1	43,9	60,0	40,4	
8	-	66,8	52,5	60,0	49,4	
10	-	69,1	56,9	60,0	53,8	
13	-	71,7	61,3	60,0	58,8	
15	-	73,3	63,5	61,0	60,8	
17	0	75,0	65,3	63,0	62,5	Inicio del curado, muestra de 0 min
21	4	77,7	67,3	66,0	65,0	
23	6	78,8	68,1	67,0	65,9	
25	8	79,9	69,3	67,0	66,7	
27	10	80,9	69,5	67,0	67,3	
30	13	82,4	70,1	67,0	68,2	
32	15	83,1	70,8	70,0	68,7	muestra de 15 min
37	20	80,9	72,4	70,4	69,4	
38	21	80,9	71,8	71,0	69,5	
42	25	82,5	73,1	72,0	70,4	Buen flujo y cascada de

						comprimidos
45	28	84,2	76,6	71,0	72,2	
47	30	82,7	77,6	72,2	74,1	muestra de 30 min
49	32	72,9	74,7	72,2	73,2	
52	35	72,2	73,8	72,2	71,4	Flujo de comprimidos levemente pegajoso, 1-2 comprimidos se pegan en las asas de soporte
56	39	75,4	74,7	72,2	71,5	
57	40	75,9	74,7	72,2	71,9	
60	43	76,9	75,5	72,2	72,8	
62	45	75,4	75,3	72,2	72,9	muestra de 45 min
66	49	73,4	74,5	72,2	71,8	Flujo de comprimidos levemente pegajoso, 1-2 comprimidos se pegan en las asas de soporte, no se observa adherencia permanente
69	52	75,0	75,1	72,2	71,9	
72	55	75,8	75,4	72,2	72,4	
74	57	74,8	74,8	72,2	72,5	
77	60	73,9	74,9	72,2	72,2	Finalización del curado, muestra de 60 min, se agrega 20 g de estearato Mg, flujo/cascada mejoran inmediatamente, se comienza a enfriar, no se observa adherencia en las asas de soporte del bombo
80	-	46,8	64,9	30,0	64,7	Enfriamiento
-	-	-	-	30,0	-	2 comprimidos se pegan en las asas soporte (no se observa adherencia)

						permanente)
82	-	40,3	58,6	30,0	57,4	Los comprimidos aún parecen estar moviéndose libremente, no se observa adherencia
84	-	35,8	57,4	30,0	55,6	Flujo de comprimidos normal observado durante el periodo de enfriamiento. Se continúa el enfriamiento a temperatura de escape de 30-34°C, para el inicio del recubrimiento.
86	-	32,5	55,9	30,0	54,2	
87	-	30,3	54,1	30,0	52,8	
89	-	28,8	51,8	30,0	51,3	
91	-	26,9	47,2	30,0	47,9	
97	-	-	~29	30,0	-	Parte superior del lecho 30,3°C, parte inferior del lecho 28,5 °C

¹ determinado de acuerdo con el método 1, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura del lecho de comprimidos, es decir, temperatura las formulaciones de matrices de liberación prolongada, medida con una pistola IR, ⁴ temperatura medida en el escape, ⁵ la velocidad del bombo fue 7 rpm a lo largo del proceso de curado.

5

Tabla 14.5.2

		Ejemplo 14.5		
		No curado	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 60 min, recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	149	155
	Grosor (mm)	4,30 (n = 5)	4,49	4,52
	Diámetro (mm)	7,15 (n = 5)	7,10	7,15
	Resistencia a rotura(N)	55 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	-	24
	2 hr	-	-	41
	4 hr	-	-	68
	8 hr	-	-	93
	12 hr	-	-	98

¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 196 N.

Tabla 14.5.3

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.5, almacenamiento a 25 °C/60 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	24	25	27	23	25
	2 hr	41	43	44	40	43
	4 hr	68	69	69	66	69
	8 hr	93	94	93	89	92
	12 hr	98	98	97	96	96
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	37,8	38,4	36,9	37,6	39,2
	Ensayo 2	37,9	37,6	36,5	38,1	39,2
	Promedio	37,8	38,8	36,7	37,9	39,2
Prueba de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno desconocido (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Total productos de degradación (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

5 ¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 14.5.4

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.5, almacenamiento a 40 °C/75 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	24	26	27	25	25
	2 hr	41	-	45	42	43
	4 hr	68	71	72	68	69
	8 hr	93	-	95	93	92
	12 hr	98	97	98	99	95
Prueba de Ensayo	Ensayo 1	37,8	38,3	37,3	37,6	37,9

(mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 2	37,9	38,6	36,9	37,6	38,1
	Promedio	37,8	38,5	37,1	37,6	38,0
Prueba de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno desconocido (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Total productos de degradación (%) ¹	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.

Tabla 14.6

	Densidad (g/cm ³)			Cambio de densidad después del curado (%)	Cambio de densidad después del curado y recubrimiento (%)
	No curado	Curado	Curado y Recubierto		
Ejemplo 14.1	1,186	1,145	1,138	-3,457	-4,047
Ejemplo 14.2	1,184	1,152	1,129	-2,703	-4,645
Ejemplo 14.3	1,183	1,151	1,144	-2,705	-3,297
Ejemplo 14.4	1,206	1,162	1,130	-3,648	-6,302
Ejemplo 14.5	1,208	1,174	1,172	-2,815	-2,980

5

EJEMPLO 15

En el Ejemplo 15, se prepararon dos formulaciones distintas de comprimidos de HCl de oxicodona, usando óxido de polietileno con alto peso molecular. Una formulación con un peso de comprimido de 234 mg (Ejemplo 15.1), con 60 mg de HCl de oxicodona y una formulación con un peso de comprimido de 260 mg (Ejemplo 15.2), con 80 mg de HCl de oxicodona.

10

Composiciones:

	Ejemplo 15.1	Ejemplo 15.2
Ingrediente	mg/unidad	mg/unidad
HCl de oxicodona	60	80
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR- 301)	162,75	167,5
Estearato de Magnesio	2,25	2,50
Peso total del núcleo (mg)	2,25	250
Tamaño total del lote	10 kg	10 kg

Recubrimiento	mg/unidad	mg/unidad
Recubrimiento pelicular Opadry	9	10
Peso total del comprimido (mg)	234	260
Tamaño del lote de recubrimiento (kg)	8,367	8,205

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

5

1. Un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I), 16 quartos, se cargó en el siguiente orden:

Aproximadamente ½ de óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxicodona (filtrada a través de una criba de malla 20)

Óxido de polietileno WSR 301 restante.

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra I activada.

10

3. El estearato de magnesio se cargó dentro del mezclador en "V" (filtrado a través de una criba de malla 20).

4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.

5. La mezcla de la etapa 4 se cargó dentro de una bolsa plástica (nota: se prepararon dos mezclas de 5 kg para proporcionar 10 kg de mezcla de comprimido para compresión).

15

6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 8 estaciones a una velocidad de 35.000 tph, usando una herramienta (grabada) estándar, cóncava y redonda de 3/8 pulgadas. Se tomó una muestra de los núcleos de comprimidos.

7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron dentro de un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 24 pulgadas a una carga de bombo de 8,367 kg (Ejemplo 15.1) y 8,205 kg (Ejemplo 15.2).

20

8. Una sonda de temperatura (termopar de alambre) se colocó dentro del bombo, directamente sobre el lecho de comprimidos, de manera que la punta de la sonda estuviera cerca del lecho de comprimidos en cascada.

9. La velocidad del bombo se fijó a 10 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó, fijando la temperatura de entrada para alcanzar una temperatura de escape objetivo de 72° C. El punto de inicio de curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó 72° C. La temperatura de entrada se ajustó cuando fue necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Se curaron los comprimidos durante 15 minutos. La

velocidad del bombo se mantuvo a 10 rpm. El perfil de temperatura de los procesos de curado para los Ejemplos 15.1 y 15.2 se muestran en las Tablas 15.1.1 y 15.2.1.

5 10. La velocidad del bombo continuó a 10 rpm. La temperatura de entrada se fijó a 22° C, y se enfrió el lecho de comprimidos hasta alcanzar una temperatura de escape de 30,0° C. Se tomó una muestra de los comprimidos curados a la Finalización del enfriamiento.

11. Se calentó el lecho de comprimidos usando una temperatura de entrada de 53 °C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó aproximadamente 41 °C, y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 4%. La velocidad del bombo se aumentó hasta 20 rpm durante el recubrimiento pelicular.

10 12. Despues de terminado el recubrimiento pelicular, la velocidad del bombo se redujo y la temperatura de entrada se fijó a 22° C, el flujo de aire se mantuvo en lo fijado actualmente, y se enfrió el sistema a una temperatura de escape < 30° C. Se tomó una muestra de los comprimidos curados/recubiertos.

13. Se descargaron los comprimidos.

Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas de resistencia a la rotura, se realizaron de la siguiente manera:

15 15. Los núcleos (no curados), comprimidos curados durante 15 minutos y comprimidos curados/recubiertos se probaron *in vitro*, usando un Aparato 1 USP (cestillo con un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo, para reducir la tendencia del comprimido a pegarse en la base del cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0° C. Se analizaron las muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 150 mm, 5µm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo y solución tampón de fosfato de potasio monobásica (pH 3,0) con detección UV a 230 nm. Los tiempos de muestreo de las muestras incluyeron 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; y 16,0 horas.

20 20. Los núcleos (no curados), comprimidos curados durante 15 minutos y comprimidos curados/recubiertos fueron sometidos a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 196 Newton, usando un aparato Schleuniger 2E/106, para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.

25 25. Los resultados de la disolución y de la dimensiones de los comprimidos se muestran en las Tablas 15.1.2 a 15.2.2.

Tabla 15.1.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 15.1

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	22 a 85	47,4	-	26,4	Se empieza a calentar
10	-	85	81,3	66,3	62,0	
20	-	85	84,8	73,7	70,4	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
25,5	0	85 a 74	85,0	75,1	72,0	Inicio del curado; 74° C entrada fijada muy baja, el escape cayó a 70,9° C, volver a fijar entrada a 80°C
30,5	5	80	80,0	73,6	71,9	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
35,5	10	75	75,8	72,2	73,3	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia

40,5	15	73 a 22	72,8	70,6	71,9	Finalización del curado, buen flujo de comprimidos, sin adherencia, comienza el enfriamiento
60	-	22	21,5	27,9	31,4	
61	-	22	22,0	27,2	29,7	Finalización del enfriamiento, no se observa adherencia durante el enfriamiento, buen flujo de comprimidos, se toma muestra de comprimido curado

¹ determinado de acuerdo con el método 2, ² temperatura medida a la entrada, ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 15.1.2

Ejemplo 15.1				
		No curado	Curado de 15 min	Recubierto
		n = 3	n = 3	n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	28	28	24
	2 hr	44	44	41
	4 hr	69	69	67
	3 hr	85	69	67
	8 hr	95	95	93
	12 hr	102	102	99
	16 hr	104	103	102

5

Tabla 15.2.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 15.2

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temperatura				Comentarios
		Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	
0	-	22 a 80	23,3	27,7	25,5	Se empieza a calentar
10	-	80	80,0	70,1	68,4	
20	-	80	80,0	70,1	68,4	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia

30	-	80	80,1	72,5	70,6	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
35	0	80	79,9	73,6	72,0	Inicio del curado, buen flujo de comprimidos, sin adherencia
38	3	-	-	-	72,7	Temp. de escape máxima
40	5	74	73,5	71,8	72,3	
45	10	74	73,9	71,9	72,3	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
50	15	74 a 22	74,2	72,0	72,4	Finalización del curado, se comienza a enfriar
71	-	22	21,7	28,4	30,0	Final enfriamiento, no se observa adherencia durante el enfriamiento, buen flujo de comprimidos, se toma muestra de comprimido curado

¹ determinado de acuerdo con el método 2, ² temperatura medida a la entrada, ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 15.2.2

		Ejemplo 15.2		
		No curado (n = 5)	Curado de 15 min (n = 5)	Recubierto (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	254	250	257
	Grosor (mm)	4,20	4,28	4,29
	Resistencia a rotura(N)	92	196 ¹	196 ²
		n=3	n=3	n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	26	28	25
	2 hr	43	42	39
	4 hr	65	67	64
	6 hr	83	83	82
	8 hr	92	94	92
	12 hr	101	102	100
	16 hr	104	103	102

¹ fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a una fuerza máxima de 196 N.

² Cuatro de los comprimidos no se rompieron cuando fueron sometidos a la fuerza máxima de 196 N; un comprimido proporcionó una resistencia a la rotura de 185 N (promedio de la muestra, n = 5, 194 N).

5

EJEMPLO 16

En el Ejemplo 16, se prepararon dos formulaciones distintas de comprimidos de HCl de oxicodona, usando óxido de polietileno con alto peso molecular. Una formulación a un peso de comprimido de 234 mg (Ejemplo 16.1), con 60 mg de HCl de oxicodona y una formulación a un peso de comprimido de 260 mg (Ejemplo 16.2) con 80 mg de HCl de oxicodona. Las formulaciones se elaboraron en un tamaño de lote más grande comparado con el Ejemplo 15.

10

Composiciones:

	Ejemplo 16.1	Ejemplo 16.2
Ingrediente	mg/unidad	mg/unidad
HCl de oxicodona	60	80
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR- 301, LEO)	162,75	167,5
Esterato de magnesio	2,25	2,50
Peso Total de Núcleos (mg)	225	250
Tamaño Total del Lote	100 kg	100 kg

Recubrimiento	mg/unidad	mg/unidad
Recubrimiento pelicular Opadry	9	10
Peso Total del Comprimido (mg)	234	260
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	94,122	93,530

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

15 1. Se pasó el HCl de oxicodona y el estearato de magnesio a través de un tamiz Sweco, equipado con una criba de malla 20, hacia recipientes separados adecuados.

2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:

Aproximadamente ½ de óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxicodona

Óxido de polietileno WSR 301 restante

20

3. Los materiales de la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos con la barra I activada.

4. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.

5. Los materiales de la etapa 4 se mezclaron durante 2 minutos con la barra I desactivada.

6. La mezcla de la etapa 5 se cargó dentro de recipientes de acero inoxidable, limpios y tarados.

7. La mezcla de la etapa 6 se comprimió al peso objetivo en un prensa para comprimidos de 40 estaciones a 135.000 tph, usando una herramienta grabada estándar, redonda y cóncava de 3/8 pulgadas, y una fuerza de compresión de 16,5 kN para el Ejemplo 16.1, y una fuerza de compresión de 16,0 kN para el Ejemplo 16.2. Se tomó una muestra de los núcleos.

5 8. Se cargaron los comprimidos de la etapa 7 dentro de un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas, a una carga de 94,122 kg (Ejemlo 16.1), y 93,530 kg (Ejemplo 16.2).

9. La velocidad del bombo se fijó a 7 rpm y se calentó el lecho de comprimidos fijando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de escape de 72° C. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó 72° C. Se curaron los comprimidos a la temperatura de escape objetivo durante 15 minutos. El perfil de temperatura de los procesos de curado de los Ejemplos 16.1 y 16.2 se muestra en las Tablas 16.1.1 y 16.2.1.

10 10. La velocidad del bombo se mantuvo a 7 rpm. La temperatura de escape se fijó a 25° C y se enfrió el lecho de comprimidos hasta alcanzar una temperatura de escape de 30° C.

15 11. El lecho de comprimidos se calentó usando una temperatura de escape fijada desde 30° a 38° C. Se inició el recubrimiento pelicular una vez que la temperatura de escape alcanzó 40° C, y se continuó hasta alcanzar la ganancia de peso objetivo del 4%. La velocidad del bombo se mantuvo a 7 rpm durante el recubrimiento pelicular. 12. Después de terminar el recubrimiento pelicular, la velocidad del bombo se redujo a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27° C, se mantuvo el flujo de aire en lo fijado actualmente y se enfrió el lecho de comprimidos a una temperatura de escape < 30° C.

20 13. Se descargaron los comprimidos.

Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas de resistencia a la rotura, se realizaron de la siguiente manera:

25 Los comprimidos recubiertos se probaron *in vitro*, usando un Aparato 1 USP (cestillo con un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo, para reducir la tendencia del comprimido a pegarse a la base del cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0° C. Se analizaron las muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 250 mm, 5μm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo y solución tampón de fosfato de potasio monobásica (pH 3,0) con detección UV a 230 nm. Los tiempos de muestreo de las muestras incluyeron 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 y 12,0 horas.

30 Los comprimidos no curados fueron sometidos a pruebas de dureza, grosor y peso mediante un Controlador de Peso Clave en línea.

Los resultados de disolución y dimensiones de los comprimidos se muestran en las Tablas 16.1.2 a 16.2.2.

Tabla 16.1.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 16.1

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Temperatura				Comentarios
		Entrada (°C) ²	Pistola IR (°C) ³	Escape fijado (°C)	Escape fijado (°C) ⁴	
0	-	34	32	65	24	Se comienza a calentar
5	-	82	54	65	49	
10	-	89	68	65	63	
11	-	-	-	72	-	
15	-	91	71	72	67	
20	-	91	75	72	70	
21	0	92	79	72	72	Inicio del curado

26	5	90	85	70	79	
30	9	63	-	-	-	
31	10	69	74	72	69	
36	15	80	78	72	72	
37	16	80	77	72 a 25	73	Finalización del curado, buen flujo de comprimidos, sin adherencia, se empieza a enfriar
42	-	31	57	25	54	
47	-	25	50	25	49	
52	-	22	36	25	36	
57	-	22	26	25	29	Finalización del enfriamiento, no se observó adherencia durante el enfriamiento, buen flujo de comprimidos

¹ determinado de acuerdo con el método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida usando una pistola IR, ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 16.1.2

		Ejemplo 16.1	
		No curado (n = 70)	Recubierto
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	224,6	-
	Grosor (mm)	3,77	-
	Resistencia a la rotura (Kp)	5,7	-
		n = 6	
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	24
	2 hr	-	41
	4 hr	-	67
	8 hr	-	93
	12 hr	-	99

Tabla 16.2.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 16.2

		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada (°C) ²	Pistola IR (°C) ³	Escape fijado (°C)	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	26	22	20	23	
2	-	-	-	20 a 65	-	Se comienza a calentar
7	-	84	61	65	56	
12	-	89	69	65	65	
13,5	-	90	-	66	66	
14,5	-	89	-	67	67	
16,5	-	-	-	68	67	
17	-	90	72	68	68	
19	-	91	73	68	69	
20	-	91	-	68	70	
21	-	-	-	68	71	
22	0	91	77	68	72	Inicio del curado
24	2	90	81	70	75	
24,5	2,5	-	-	70	76	
25	3	90	-	72	77	
26	4	90	-	72	78	
27,5	5,5	-	-	72	79	
28	6	82	83	72	78	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
32	10	65	73	72	69	
33	11	-	-	-	68	
35	13	79	74	72	70	
37	15	81	76	72 a 25	72	Finalización del curado, buen flujo de comprimidos, sin adherencia, se comienza a enfriar

42	-	32	56	25	54	
47	-	25	50	25	48	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
52	-	22	36	25	36	
56	-	21	29	25	30	Finalización del enfriamiento, no se observa adherencia durante el enfriamiento, buen flujo de comprimidos

¹ determinado de acuerdo con el método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida usando una pistola IR, ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 16.2.2

		Ejemplo 16.2	
		No curado (n = 60)	Recubierto
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	250.8	-
	Grosor (mm)	4.05	-
	Resistencia a la rotura (Kp)	6.8	-
		n = 6	
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	22
	2 hr	-	37
	4 hr	-	62
	8 hr	-	89
	12 hr	-	97

5

EJEMPLO 17

En el Ejemplo 17, se prepararon dos formulaciones de comprimidos de HCl de oxicodona con 60 mg de HCl de oxicodona, usando óxido de polietileno de alto peso molecular. El ejemplo 17.1 tiene la misma formulación que se muestra en el Ejemplo 15.1. La segunda formulación (Ejemplo 17.2) contiene 0,1 % de hidroxitolueno butilado. Cada formulación de comprimidos fue curada a la temperatura de escape objetivo de 72° C y 75° C durante 15 minutos, seguido de un recubrimiento pelicular, y a continuación una etapa de curado adicional en la temperatura de escape objetivo durante 30 minutos.

Composiciones:

Ingrediente	Ejemplo 17.1 mg/unidad	Ejemplo 18.2 mg/unidad
HCl de oxicodona	60	60
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR- 301)	162,75	162,525
Esterato de magnesio	0	0,225
Peso Total de Núcleos (mg)	225	225
Tamaño Total del Lote	5 kg	10 kg

Recubrimiento	mg/unidad	mg/unidad
Recubrimiento pelicular Opadry	9	9
Peso Total del Comprimido (mg)	234	234
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	2 kg a 72°C	6 kg a 72°C
	2 kg a 75°C	2 kg a 75°C

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

5

1. Un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I), 16 cuartos, se cargó en el siguiente orden:

Aproximadamente ½ de óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxicodona (filtrada a través de una criba de malla 20)

Óxido de polietileno WSR 301 restante.

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra I activada.

10

3. El estearato de magnesio se cargó dentro del mezclador en "V".

4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.

5. La mezcla de la etapa 4 se cargó dentro de una bolsa plástica (nota: se prepararon dos mezclas de 5 kg para el Ejemplo 17.2 para proporcionar 10 kg de mezcla de comprimidos para compresión).

15

6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 8 estaciones a una velocidad de 30.000 tph, usando una herramienta (grabada) estándar, cóncava y redonda de 3/8 pulgadas. El Ejemplo 17.1 se comprimió a una fuerza de compresión a 12 kN, y el Ejemplo 17.2 a 6 kN, 12 kN y 18 kN.

7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron dentro de un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 15 pulgadas (para un lote de 2 Kg) o de 24 pulgadas (para un lote de 6 kg).

20

8. Una sonda de temperatura (termopar de alambre) se colocó dentro del bombo, directamente sobre el lecho de comprimidos, de manera que la punta de la sonda estuviera cerca del lecho de comprimidos en cascada.

9. La velocidad del bombo se fijó a 7 ó 10 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura de entrada para alcanzar una temperatura de escape objetivo de 72° C ó 75° C. El punto de inicio de curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó la temperatura objetivo. La

temperatura de entrada se ajustó cuando fue necesario, para mantener la temperatura de escape objetivo. Se curaron los comprimidos durante 15 minutos. La velocidad del bombo se mantuvo al rpm actual. El perfil de temperatura de los procesos de curado para los Ejemplos 17.1.1 y 17.2.2 se muestran en las Tablas 17.1.1 y 17.2.1.

5 10. La velocidad del bombo continuó en el rpm actual. La temperatura de entrada se fijó a 20° C ó 22° C, y se enfrió el lecho de comprimidos hasta alcanzar una temperatura de escape de aproximadamente 30° C. NOTA: no se usó Estearato de Magnesio.

10 11. El lecho de comprimidos se calentó usando una entrada fijada de 52° a 54° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó aproximadamente 39° C – 42° C, y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 4%. Se aumentó la velocidad del bombo a 15 ó 20 rpm durante el recubrimiento pelicular.

15 12. Despues de terminado el recubrimiento pelicular, la velocidad del bombo se redujo al nivel usado durante el curado. El lecho de comprimidos se calentó, fijando la temperatura de entrada para alcanzar la temperatura de escape objetivo de 72° ó 75° C. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó la temperatura objetivo. La temperatura de entrada se ajustó cuando fue necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Se curaron los comprimidos recubiertos durante 30 minutos adicionales. La velocidad del bombo se mantuvo al rpm actual. El perfil de temperatura del proceso de curado adicional para los Ejemplos 17.1 y 17.2 se muestra en la Tablas 17.1.1 y 17.2.1.

13. Se descargaron los comprimidos.

Las pruebas in vitro, incluyendo las pruebas de resistencia a la rotura, se realizaron de la siguiente manera:

20 25 Los núcleos (no curados), comprimidos curados y comprimidos curados/recubiertos, se probaron in vitro, usando un Aparato 1 USP (cestillo con un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo, para reducir la tendencia del comprimido de pegarse a la base del cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0° C. Se analizaron las muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 250 mm, 5μm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo y solución tampón de fosfato de potasio monobásica (pH 3,0), con detección UV a 230 nm. Los tiempos de muestreo de las muestras incluyeron 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 y 12,0 y 16,0 horas.

25 Los comprimidos no curados fueron sometidos a la prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 196 Newton, usando un aparato Schleuniger 2E/106, para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.

30 Las dimensiones del comprimido y los resultados de la disolución se presentan en las Tablas 17.1.2 a 17.2.2.

Tabla 17.1.1

Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 17.1						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	22 a 80	25,5	28,4	28,5	Se comienza a calentar
10	-	80	80,2	69,6	68,1	
19	0	80 a 78	80,0	73,2	72,0	Inicio del curado
24	5	78	77,9	73,2	73,0	
29	10	75	75,0	71,8	72,3	
34	15	75	75,0	72,3	72,0	Finalización del curado, se comienza a enfriar

50	-	22	22,8	28,2	29,2	Finalización del enfriamiento, listo para el recubrimiento
Se aplica 4% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado se inicia el calentamiento						
0	-	48 a 80	47,8	45,1	43,1	Comienza el calentamiento para el curado adicional
5	-	80	80,0	68,7	64,9	
13	0	80 a 76	80,1	73,2	72,0	Inicio del curado adicional
28	15	75	74,9	72,0	72,4	15 minutos de curado adicional
43	30	74 a 22	74,0	71,5	72,1	30 minutos de curado adicional, empieza el enfriamiento
55	-	22	24,6	32,2	34	Finalización del enfriamiento, descarga

Proceso de curado a 75° C para el Ejemplo 17.1						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	42 a 80	42,1	38,6	38,5	Se comienza a calentar
18	-	80 a 83	80,1	73,0	72,4	
21	0	82	81,5	75,1	75,0	Inicio del curado
26	5	77	76,6	73,5	74,7	
31	10	77,5	77,4	73,8	75,0	
36	15	77,5 a 22	77,6	74,1	75,2	Finalización del curado, comienza el enfriamiento
53	-	22	23,1	29,5	29,6	Finalización del enfriamiento, listo para el recubrimiento
Se aplica 4% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado se inicia el calentamiento						
0	-	48 a 83	48,1	44,4	41,5	Comienza el calentamiento para el curado adicional

12	0	83	83,1	75,1	75,0	Inicio del curado adicional
27	15	78	78,11	74,4	75,4	15 minutos de curado adicional
42	30	76,5 a 22	76,5	73,9	74,9	30 minutos de curado adicional, se inicia el enfriamiento
56	-	22	23,9	30,3	30,0	Finalización del enfriamiento, descarga

¹ determinado de acuerdo con el método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 17.1.2

		Ejemplo 17.1						
		No curado (n = 25)						
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	225	-		-			
	Grosor (mm)	3.86	-		-			
	Resistencia a la rotura (N)	75	-		-			
		Ejemplo 17.1, curado a 72°C			Ejemplo 17.1, curado a 75°C			
			Curado de 15 min	Recubriendo	Curado de 15 min	Recubriendo		
		n = 3	n = 3	n = 6	n = 3	n = 3		
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	27	27	26	28	26		
	2 hr	44	42	41	44	42		
	4 hr	68	67	66	69	67		
	6 hr	83	83	84	85	83		
	8 hr	93	92	93	95	93		
	12 hr	99	100	100	100	98		
	16 hr	100	102	102	102	99		

Tabla 17.2.1

Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 17.2						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	80	34,8	33,8	32,1	Carga del bombo de 6 kg; se comienza a calentar
10	-	80	76,5	64,5	63,3	
20	-	80	80,1	71,1	69,9	
27,5	0	80	80,3	73,0	72,0	Inicio del curado
32,5	5	73,0	73,3	71,0	73,3	
37,5	10	72,5	72,7	70,2	71,8	
42,5	15	73,6 a 22	73,5	70,6	72,1	Finalización del curado, se comienza a enfriar
61	-	22	22,7	30,1	30	Finalización del enfriamiento, listo para el recubrimiento
Se aplica 4% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado se inicia el calentamiento						
0	-	80 a 53	53	-	39,5	Comienza el calentamiento para el curado adicional
15	-	80	79,9	72,3	69,7	
18	0	80	79,9	74,1	72,0	Inicio del curado adicional
33	15	73,5	73,4	70,9	72,3	15 minutos de curado adicional
48	30	73,5	73,5	71,4	72,5	30 minutos de curado adicional, comienza el enfriamiento
64	-	23,0	23,9	-	30,0	Finalización del enfriamiento, descarga

Proceso de curado a 75° C para el Ejemplo 17.2						
		Temperatura				
Tiempo Total	Tiempo de curado	Entrada fijada	Entrada real	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios

(min.)	(min.) ¹	(°C)	(°C) ²			
0	-	82	52,9	53	48,4	Carga del bombo de 2 kg, se comienza a calentar
12	-	82	82,2	75,4	72,8	
16	-	82 a 85	72,6	70,0	69,7	
23,5	0	85 a 82	81,8	76,4	75,0	Inicio del curado
26,5	3	82 a 80	81,8	77,2	77,0	
32	8,5	78	80,1	76,8	77,1	
38,5	15	78	78	75,6	76,1	Finalización del curado, se comienza a enfriar
53	-	20	32,4	30,0	32,1	Finalización del enfriamiento, listo para el recubrimiento
Se aplica 4% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado se inicia el calentamiento						
0	-	53,5 a 83	53,7	-	46,5	Comienza el calentamiento para el curado adicional
-	0	83	83	73,7	75	Inicio del curado adicional
-	15	78	77,9	74,3	75,9	15 minutos de curado adicional
-	23	78	78	75,1	76,3	
-	30	78 a 22	78	75,1	76,4	30 minutos de curado adicional, se comienza a enfriar
-	-	22	23,6	31,0	32,1	Finalización del enfriamiento (15 minutos de enfriamiento), descarga

¹ determinado de acuerdo con el método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 17.2.2

		Ejemplo 17.2					
		Núcleos no curados (n = 5)					
	Fuerza de compresión (kN)	6	12	18	12		
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	226	227	227	226		
	Grosor (mm)	3.93	3.87	3.86	3.91		
	Resistencia a la rotura (N)	43	71	83	72		
		Ejemplo 17.2 curado a 72° C (lote de 6 kg)			Ejemplo 17.2 curado a 75° C (lote de 2 kg)		
		Curado de 15 min, recubierto			No curado (núcleo)	Curado de 15 min	Recubierto
	Fuerza de compresión (kN)	6	12	18	12		
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Disolución (% Liberado) SGF Sin resorte	1 hr	25	23	23	26	27	24
	2 hr	41	39	37	41	43	40
	4 hr	65	64	59	64	66	64
	6 hr	80	81	75	79	81	80
	8 hr	90	91	86	88	91	90
	12 hr	98	100	97	99	101	100

Disolución (% Liberado) SGF Canastillo con resorte	1 hr		26	24		
	2 hr		42	40		
	4 hr		66	66		
	6 hr		83	83		
	8 hr		93	92		
	12 hr		100	98		
	16 hr		102	101		

EJEMPLO 18

5 En el Ejemplo 18, se prepararon cuatro formulaciones distintas de comprimidos de HCl de oxicodona, que contenían 80 mg de HCl de oxicodona usando óxido de polietileno de alto peso molecular, con un peso de comprimido de 250 mg. Dos de las formulaciones (Ejemplos 18.2 y 18.3 contenían 0,1% de hidroxitolueno butilado. Una de las formulaciones (Ejemplo 18.4) contenía 0,5 % de hidroxitolueno butilado. Tres de las formulaciones (Ejemplos 18.1, 18.2 y 18.4) contenían 1% de estearato de magnesio. Una de las formulaciones (Ejemplo 18.3) contenía 0,5% de estearato de magnesio.

Composiciones:

	Ejemplo 18.1	Ejemplo 18.2	Ejemplo 18.3	Ejemplo 18.4
Ingrediente	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad
HCl de oxicodona	80 (32%)	80 (32%)	80 (32%)	80 (32%)
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR- 301)	167,5 (67%)	167,25 (66,9%)	166,25 (67,4%)	166,25 (66,5%)
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	0	0,25 (0.1%)	0,25 (0.1%)	1,25 (0.5%)
Esterato de magnesio	2,5 (1%)	2,5 (1%)	1,25 (0.5%)	2,5 (1%)
Peso total del núcleo (mg)	250	250	250	250

Tamaño total del lote (kg)	5 y 6,3	5	5	5
----------------------------	---------	---	---	---

Recubrimiento	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad
Recubrimiento pelicular Opadry	n/a	7,5	10	n/a
Peso Total del Comprimido (mg)	n/a	257,5	260	n/a
Tamaño del lote de Recubrimiento (kg)	n/a	1,975	2,0	n/a

10 Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I), 16 cuartos, se cargó en el siguiente orden:

Aproximadamente ½ de óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxicodona

BHT (si fue necesario)

15 Óxido de polietileno WSR 301 restante.

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 10 minutos (Ejemplo 18.1, lote de 6,3 kg), 6 minutos (Ejemplo 18.2) ó 5 minutos (Ejemplo 18.2, lote de 5 kg), Ejemplo 18.3 y 18.4) con la barra I activada.

3. Se cargó estearato de magnesio dentro del mezclador en "V".

4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.

5. La mezcla de la etapa 4 se cargó dentro de una bolsa plástica.

6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 8 estaciones. Los parámetros de compresión se muestran en las Tablas 18.1 a 18.4.

5 7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron dentro de un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 18 pulgadas a una carga del bombo de 1,5 kg (Ejemplo 18.1 curado a 75 °C y 72 °C), 2,0 kg (Ejemplo 18.1 curado a 75 °C y 78 °C), 1,975 kg (Ejemplo 18.2 curado a 72 °C y 75 °C), 2,0 kg (Ejemplo 18.3 curado a 72 °C y 75 °C), 2,0 kg (Ejemplo 18.4 curado a 72 °C y 75 °C).

10 8. Una sonda de temperatura (termopar de alambre) se colocó dentro del bombo, directamente sobre el lecho de comprimidos de manera que la punta de la sonda estuviera cerca del lecho de comprimidos en movimiento.

15 9. Para los Ejemplos 18.1 a 18.4, se calentó el lecho de comprimidos fijando la temperatura de entrada, para alcanzar una temperatura de escape objetivo de 72 °C, 75 °C ó 78 °C. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó la temperatura de escape objetivo. Una vez que se alcanzó la temperatura de escape objetivo, se ajustó la temperatura de entrada cuando fue necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Se curaron los comprimidos por períodos de 15 hasta 90 minutos. Después del curado, se enfrió el lecho de comprimidos. Los perfiles de temperatura de los procesos de curado para los Ejemplos 18.1 a 18.4 se muestran en las Tablas 18.1.1 a 18.4.1.

20 10. Después de enfriado, el lecho de comprimidos se calentó usando una entrada fijada de 53 °C (Ejemplos 18.2 y 18.3; no se realizó el recubrimiento pelicular para los Ejemplos 18.1 y 18.4). El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó aproximadamente 40 °C, y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 3% (Ejemplo 18.2) y 4% (Ejemplo 18.3).

25 11. Después de terminado el recubrimiento pelicular (Ejemplo 18.2), se calentó el lecho de comprimidos fijando la temperatura de entrada para alcanzar la temperatura de escape objetivo (72 °C para un lote y 75 °C para un lote). El punto de inicio de curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó la temperatura de escape objetivo. Una vez que se alcanzó la temperatura de escape objetivo, se ajustó la temperatura de entrada cuando fue necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Se curaron los comprimidos recubiertos con película durante 30 minutos adicionales. Después del curado adicional, se enfrió el lecho de comprimidos. El perfil de temperatura del proceso de curado para el Ejemplo 18.2 se muestra en la Tabla 18.2.1.

30 12. La velocidad del bombo se redujo, y la temperatura de entrada se fijó a 22 °C. Se enfrió el sistema a una temperatura de escape de 30 °C.

13. Se descargaron los comprimidos.

Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas de resistencia a la rotura y de estabilidad, se realizaron de la siguiente manera:

35 Los núcleos (no curados), comprimidos curados y comprimidos curados/recubiertos, se probaron *in vitro*, usando un Aparato 1USP (algunas pruebas incluyeron un cestillo con un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo, para reducir la tendencia del comprimido a pegarse la base del cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0 °C. Se analizaron las muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 250 mm, 5µm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo y solución tampón de fosfato de potasio monobásica (pH 3,0) con detección UV a 230 nm. Los tiempos de muestreo de las muestras incluyeron 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 y 12,0 horas.

40 Los comprimidos no curados fueron sometidos a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 196 Newton, usando un aparato Schleuniger 2E/106, para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.

45 Los comprimidos del Ejemplo 18.4 (curados a 72 °C y 75 °C, respectivamente) fueron sometidos a una prueba de estabilidad, almacenándolos en frascos de 6 comprimidos en distintas condiciones de almacenamiento (25 °C/60% de humedad relativa ó 40 °C/75% de humedad relativa ó 50 °C) durante un determinado periodo, y posteriormente se probaron los comprimidos *in Vitro* según se ha descrito anteriormente. Los tiempos de muestreo de las muestras respecto del almacenamiento incluyeron la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), dos semanas y un mes; los tiempos de muestreo de las muestras respecto de la prueba de disolución incluyeron 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; y 12,0 horas.

50 Los resultados de disolución y las dimensiones del comprimido se muestran en las Tablas 18.2.2 a 18.4.2.

Tabla 18.1.1

Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 18.1						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	23 a 80	24,8	28,4	28,9	Carga del bombo de 1.5 kg; se comienza a calentar
10	-	80	76,4	65,5	65,2	
15	-	80	79,9	70,8	70,3	
20	0	80 a 78	80,0	72,3	72,0	Inicio del curado
25	5	78 a 75	76,6	71,9	72,9	
35	15	75	75	71,4	72,0	Muestra
40	20	75	75,1	71,7	72,5	
50	30	75	74,9	72,0	72,7	Muestra
60	40	74	73,9	71,4	72,2	
65	45	74	74	71,5	72,1	Muestra
80	60	74	74	71,2	71,8	Muestra
95	75	74	73,9	71,7	72,3	Muestra
110	90	74 a 22	74	71,7	72,3	Finalización del curado, se toma muestra, se agrega 0.3g de estearato de Magnesio, se comienza a enfriar
129	-	22	23,1	27,4	26,9	Finalización del enfriamiento, sin adherencia durante el enfriamiento, descarga

Proceso de curado a 75° C para el Ejemplo 18.1						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	23 a 85	24,1	25,0	24,9	Carga del bombo de 2.0 kg, se comienza a calentar
10	-	85	79,6	67,4	66,5	
15	-	85	85	73,8	72,3	
19	0	85 a 82	85,1	76,2	75	Inicio del curado
22	3	82 a 80	80,5	75,3	76,2	
29	10	78	78	74,2	75,1	
34	15	78	78,2	73,6	75,1	Muestra
49	30	78	77,8	74,5	75,5	Muestra
59	40	77,5	77,6	74,66	75,4	
64	45	77,5	77,6	74,8	754	Muestra
79	60	77,5	77,6	74,6	75,1	Muestra
94	75	77,5	77,5	74,5	75,1	Muestra, adherencia menor
109	90	77,5	77,6	75,0	75,6	Finalización del curado, se toma muestra, se comienza a enfriar
116	-	22	30,6	42,6	46,7	Adherencia menor en las asas de soporte
122	-	22	25	-	33,5	Finalización del enfriamiento

Proceso de curado a 78° C para el Ejemplo 18.1						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	82	35	37,6	35,9	Carga del bombo de 2 kg, se comienza a calentar

7	-	85	84,9	71,3	69,8	
14	-	85	84,9	75,9	75,0	
17,5	0	85 a 83	85,1	77,4	78,0	Inicio del curado
22,5	5	83	83,2	77,5	78,6	
32,5	15	82	81,9	76,9	78,4	Muestra
47,5	30	81	80,9	77,4	78,3	Muestra
57,5	40	80,5	80,6	77,5	78,1	
62,5	45	80,5	80,7	77,4	78,2	Muestra
69,5	52	80,5	80,4	77,5	78,2	Adherencia menor
77,5	60	80,5	80,6	77,6	78,3	Muestra, adherencia
87,5	70	-	-	-	-	Agregar 0.3 g Estearato Mg
92,5	75	80,0	79,8	77,1	78,1	Muestra, continua adherencia, breve mejora del flujo de comprimidos con adición de estearato de magnesio
107,5	90	80,0	79,9	77,5	78,0	Muestra, se comienza a enfriar

¹ determinado de acuerdo con el método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 18.1.2

		Ejemplo 18.1 (lote de 6,3 kg)	
		Comprimidos con núcleo no curados	
		n=12	
	Fuerza de compresión (kN)	15	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	250	
	Grosor (mm)	4,08	
	Resistencia a la rotura (N)	87	
		Ejemplo 18.1 curado a 72º C	
		no curado	Curado de 15 min
			Curado de 60 min

		n = 3	n = 3	n = 2
Disolución (% Liberado) SGF Sin resorte	1 hr	25	26	25
	2 hr	40	40	40
	4 hr	66	64	62
	8 hr	95	89	91
	12 hr	102	97	92

		Ejemplo 18.1 (lote de 5,0 kg)			
		Núcleos no curados			
		n=25			
	Fuerza de compresión (kN)	15			
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	253			
	Grosor (mm)	4,13			
	Resistencia a la rotura (N)	92			
			Ejemplo 18.1 curado a 75º C		Ejemplo 18.1 curado a 78º C
		no curado	Cur. 15 min	Cur. 60 min	Curado de 30 min
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Disolución (% Liberado) SGF Sin resorte	1 hr	26	26	26	26
	2 hr	40	41	42	41
	4 hr	63	67	68	66
	8 hr	90	94	94	93
	12 hr	101	101	100	101

Tabla 18.2.1

Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 18.2						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	42 a 80	41,9	37,4	37,8	Carga del bombo de 1,975 kg; se comienza a calentar
10	-	80	80,0	68,0	68,6	
18	0	80	80,1	71,6	72,0	Inicio del curado
28	10	75	74,5	70,7	72,4	
33	15	75 a 22	75,0	71,1	72,3	Finalización del curado, se comienza a enfriar
47,5	-	22	22,5	30,4	30,0	Finalización del enfriamiento, muestra, listo para recubrimiento
Aplicar 3% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado se comienza a calentar						
0	-	50 a 80	50	48,0	43,0	Se comienza a calentar para el curado adicional
12	0	80 a 77	80,0	72,1	72,0	Inicio del curado adicional
27	15	75	74,9	71,0	72,4	Muestra, 15 minutos de curado adicional
42	30	74 a 22	73,9	70,7	72,1	Muestra, 30 minutos de curado adicional, se comienza a enfriar
61	-	22	-	-	30	Finalización del enfriamiento, descarga, muestra

Proceso de curado a 75° C para el Ejemplo 18.2						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	42 a 82	41,8	39,7	40,1	Carga del bombo de 1,975 kg, se comienza

						a calentar
13	-	82	82	73,0	72,2	
18	0	82 a 80	81,9	75,2	75,0	Inicio del curado
33	15	78 a 22	77,8	74,2	75,4	Finalización del curado, se comienza a enfriar
49	-	22	22,5	28,8	29,5	Finalización del enfriamiento, muestra, listo para el recubrimiento
Aplicar 3% de recubrimiento a los comprimidos, una vez alcanzado, se comienza a calentar						
0	-	48 a 83	48,0	44,5	41,5	Se comienza a calentar para el curado adicional
13	0	83	83,3	75,6	75,4	Inicio del curado adicional
28	15	78	78,0	74,6	75,4	Muestra, 15 minutos de curado adicional
44,5	31,5	77,5 a 22	77,4	74,4	75,4	Muestra, 30 minutos de curado adicional, se comienza a enfriar
58,5	-	22	24,2	-	30	Finalización del enfriamiento, descarga, muestra

¹ determinado de acuerdo con el método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 18.2.2

Ejemplo 18.2				
Núcleos no curados				
		n=10	n=10	n=10
	Tamaño de la herramienta, redonda (pulgadas)	3/8	3/8	13/32
	Fuerza de compresión (kN)	8	15	15
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	253	253	252
	Grosor (mm)	4,24	4,21	3,77
	Resistencia a la rotura	50	68	55

	(N)					
	Ejemplo 18.2 curado a 72° C					
	Fuerza de compresión (kN)	8		15		15
		Curado de 15 min, recubierto		Curado de 15 min, recubierto		Curado de 15 min, recubierto
		n = 3	n = 6	n = 3	n = 6	n = 3
	Canastillo de Disolución *	Sin resorte	Con resorte	Sin resorte	Con resorte	Sin Resorte
Disolución ¹ (% Liberado) SGF	1 hr	22 (4,9)	23 (6,5)	22 (4,8)	24 (5,6)	23 (2,2)
	2 hr	36 (6,1)	38 (5,4)	36 (6,7)	39 (4,4)	37 (3,9)
	4 hr	58 (5,8)	63 (2,3)	58 (7,0)	63 (2,3)	59 (5,2)
	6 hr	75 (4,9)	80 (1,2)	75 (4,9)	80 (1,6)	76 (4,2)
	8 hr	87 (4,1)	90 (1,2)	88 (3,1)	90 (1,8)	88 (3,2)
	12 hr	96 (1,9)	99 (0,8)	97 (1,2)	98 (1,6)	97 (1,1)
	16 hr	-	100 (1,4)	-	101 (2,8)	-

* Algunas pruebas incluyeron el uso de un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo para reducir la tendencia del comprimido a pegarse a la base del cestillo; 1 los valores en paréntesis indican la desviación estándar relativa.

Tabla 18.3.1

Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 18.3						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	22 a 80	25,1	29,4	30,1	Carga del bombo de 2,0 kg, se comienza a calentar
10	-	80	80,2	68,3	68,0	
19	0	80	80,0	71,8	72,0	Inicio del curado
24	5	76	75,7	71,2	72,5	
29	10	76 a 75	76,0	71,3	72,7	
34	15	75 a 22	74,9	70,7	72,2	Finalización del curado, comienza el

						enfriamiento
49	-	22	22,9	29,1	29,7	Finalización del enfriamiento

¹ determinado de acuerdo al método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 18.3.2

Ejemplo 18.3			
Núcleos no curados			
	Herramienta	Redondo de 3/8 pulgada	Óvalo de 0,600 x 0,270 pulgadas
	Fuerza de Compresión (kN)	15	10 - 11
		n = 5	n = 5
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	250	250
	Grosor (mm)	4,20	3,80 – 3,84
	Resistencia a la rotura (N)	83 – 110	71 – 76
Ejemplo 18.3 curado a 72° C			
		Curado de 15 min, recubierto	Curado de 15 min, recubierto
		Redondo de 3/8 pulgadas	óvalo de 0,600 x 0,270 pulgadas
		n = 6	n = 6
	Canastillo de Disolución *	Sin resorte	Con resorte
Disolución ¹ (% Liberado) SGF	1 hr	23 (7,0)	23 (4,9)
	2 hr	37 (6,2)	38 (3,4)
	4 hr	59 (4,6)	61 (1,9)
	6 hr	75 (3,5)	79 (1,5)
	8 hr	87 (2,7)	89 (2,1)
			n = 6

	12 hr	98 (2,6)	98 (2,6)	98 (1,6)
--	-------	----------	----------	----------

* Algunas pruebas incluyeron el uso de un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo para reducir la tendencia del comprimido a pegarse a la base del cestillo.

¹ los valores en paréntesis indican la desviación estándar relativa

5

Tabla 18.4.1

Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 18.4						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	82	35,6	37,3	36,3	Carga del bombo de 2,0 kg; se comienza a calentar
8	-	82	82	69,8	68,8	
13,5	0	82	82	72,6	72,0	Inicio del curado
18,5	5	80 a 79	79,6	72,0	73,5	
23,5	10	76	75,9	71,4	73,0	
28,5	15	75	75	70,9	72,4	Muestra
38,5	25	75	74,9	70,9	72,5	
43,5	30	75	75	71,1	72,6	Muestra
51,5	38	75	75,1	71,4	72,7	
58,5	45	75	75	71,4	72,8	Muestra
68,5	55	75	75,2	71,6	73,0	
73,5	60	75	75	71,5	73	Finalización del curado, comienza el enfriamiento
78,5	-	23	37,4	48	52,2	Continúa el enfriamiento

Proceso de curado a 75° C para el Ejemplo 18.4						
		Temperatura				
Tiempo Total	Tiempo de curado	Entrada fijada	Entrada real	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios

(min.)	(min.) ¹	(°C)	(°C) ²			
0	-	85	26,1	31,0	29,1	Carga del bombo de 2,0 kg; se comienza a calentar
5	-	82	73,8	61,9	61,1	
11	-	82	79,9	69,3	68,3	
17,5	0	85	85	76,2	75	Inicio del curado
27,5	10	78	77,8	74,4	76,1	
32,5	15	78	77,9	74,5	75,9	Muestra
39,5	22	77,55	77,4	74,1	75,6	
47,5	30	77,5	77,4	74,2	75,6	Muestra
55,5	38	77	76,9	74,0	75,4	
62,5	45	77	77	73,9	75,3	Muestra
69,5	52	77	77,2	73,8	75,3	
77,5	60	77	77,0	73,7	75,3	Finalización del curado, muestra, comienza el enfriamiento

¹ determinado de acuerdo al método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 18.4.2

		Ejemplo 18.4	
		Comprimidos con núcleo no curados	
		n=25	
	Fuerza de Compresión (kN)	15	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	254	
	Grosor (mm)	4,15	
	Resistencia a la rotura (N)	85	
			Ejemplo 18.4
			Ejemplo 18.4

		curado a 72º C		curado a 75º C	
		no curado	Curado de 15 min	Curado de 60 min	Curado de 15 min
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Disolución (% Liberado)	1 hr	26	26	26	25
	2 hr	41	41	41	40
	4 hr	63	64	65	64
	8 hr	89	89	94	91
	12 hr	98	99	100	99

		Ejemplo 18.4, 2 semanas de estabilidad Curado de 15 min a 72º C				
		Inicial	25/60 ¹	40/75 ¹	50º C	
		n = 3	n = 4	n = 4	n = 4	
Disolución (% Liberado)	1 hr	26	26	26	27	
	2 hr	41	40	41	42	
	4 hr	64	62	63	65	
	6 hr	-	-	-	-	
	8 hr	89	88	90	92	
	12 hr	99	99	99	102	

		Ejemplo 18.4, 2 semanas de estabilidad Curado de 15 min a 75º C				
		Inicial	25/60 ¹	40/75 ¹	50º C	
		n = 3	n = 4	N = 4	n = 4	
Disolución (% Liberado)	1 hr	26	25	26	25	
	2 hr	42	39	41	40	
	4 hr	65	60	64	63	
	6 hr	-	-	-	-	
	8 hr	91	84	90	91	
	12 hr	100	95	99	99	

		Ejemplo 18.4, 1 mes de estabilidad Curado de 15 min a 72° C				
		Inicial	25/60¹	40/75¹	50° C	
		n = 3	n = 4	n = 4	n = 3	
Disolución (% Liberado) SGF Sin resorte	1 hr	26	26	26	26	
	2 hr	41	41	40	41	
	4 hr	64	63	63	66	
	6 hr	-	79	79	83	
	8 hr	89	89	91	93	
	12 hr	99	98	99	101	

¹ condiciones de almacenamiento, es decir, 25 °C / 60 % RH ó 40 °C / 75 % RH

EJEMPLO 19

En el Ejemplo 19, se prepararon dos formulaciones distintas de comprimidos de HCl de oxicodona, que contenían 80 mg de HCl de oxicodona usando óxido de polietileno de alto peso molecular a un peso de comprimido de 250 mg. Una de las formulaciones (Ejemplo 19.1) contenía óxido de Polietileno N60K y una formulación (Ejemplo 19.2) contenía óxido de Polietileno N12K.

Composiciones:

	Ejemplo 19.1	Ejemplo 19.2
Ingrediente	mg/unidad	mg/unidad
HCl de oxicodona	80 (32%)	80 (32%)
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 2.000.000; Polyox TM WSR- N60K)	168,75 (67,5%)	0
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 1.000.000; Polyox TM WSR- N12K)	0	168,75 (67,5%)
Estearato de Magnesio	1,25 (0,5%)	1,25 (0,5%)
Peso Total del Núcleo (mg)	250	250

Tamaño Total del Lote (kg)	2,0	2,0
----------------------------	-----	-----

Recubrimiento	mg/unidad	mg/unidad
Recubrimiento pelicular Opadry	10	10
Peso Total del Comprimido (mg)	260	260
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	1,4	1,4

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I), 8 cuartos (7,6 litros), se cargó en el siguiente orden:

Aproximadamente ½ de óxido de polietileno

5

Clorhidrato de oxicodona

Óxido de polietileno restante

Nota: el óxido de polietileno se filtró por una criba de malla 20, y no se usó material retenido.

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra I activada.

3. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V".

10

4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.

5. La mezcla de la etapa 4 se cargó dentro una bolsa plástica.

6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió a un peso objetivo en una prensa para comprimidos de 8 estaciones, a una velocidad de 30.000 tph usando una herramienta estándar (grabada), cóncava y redonda de 3/8 pulgadas. Los parámetros de compresión se muestran en las Tablas 19.1 y 19.2.

15

7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron dentro de un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 18 pulgadas.

8. Se colocó una sonda de temperatura (termopar de alambre) en el bombo, directamente sobre el lecho de comprimidos de manera que la punta de la sonda estuviera cerca del lecho de comprimidos en movimiento.

20

9. El lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura de entrada para alcanzar una temperatura de escape objetivo de 72 °C. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) comenzó una vez que la temperatura de escape alcanzó la temperatura objetivo. Una vez que se alcanzó la temperatura de escape objetivo, la temperatura de entrada se ajustó cuando fue necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Los comprimidos se curaron durante 15 minutos. Después del curado, la temperatura de entrada se fijó a 22 °C, y el lecho de comprimidos se enfrió. Los perfiles de temperatura para los procesos de curado para los Ejemplos 19.1 y 19.2 se muestran en las Tablas 19.1.1 y 19.2.1.

25

10. Después del enfriamiento, el lecho de comprimidos se calentó usando una entrada fijada de 53 °C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó 41 °C aproximadamente, y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 4%.

30

11. Después que se completó el recubrimiento pelicular, el lecho de comprimidos se enfrió fijando la temperatura de entrada a 22 °C. El lecho de comprimidos se enfrió a una temperatura de escape de 30 °C o menor.

12. Se descargaron los comprimidos.

Las pruebas *in vitro*, incluyendo pruebas de resistencia a la rotura, se realizaron de la siguiente manera:

35

Los núcleos (no curados), los comprimidos curados, y los comprimidos curados/recubiertos se probaron *in vitro* usando un Aparato 1 USP (cestillo con resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo para reducir la tendencia del comprimido a pegarse en la base del cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0 °C. Las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa, en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 250 mm, 5µm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de

acetonitrilo y una solución tampón de fosfato de potasio monobásica (pH 3,0), detección UV a 230 nm. Los tiempos de muestreo de la muestra incluyeron 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0 y 16,0 horas.

Los comprimidos no curados fueron sometidos a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza máxima de 196 Newton, usando un Aparato Schleuniger 2E/106 para evaluar la resistencia a la rotura del comprimido.

5

Los resultados de disolución y dimensiones del comprimido se muestran en las Tablas 19.1.2 y 19.2.2.

Tabla 19.1.1

Ejemplo 19.1 (PEO N60K)						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) ¹	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) ²	Sonda (°C) ³	Escape (°C) ⁴	Comentarios
0	-	22 a 80	25,3	26,4	26,9	Carga del bombo de 1,4 kg; se comienza a calentar
21	0	80	79,9	70,0 *	72,0	Inicio del curado
75,5	10	75,5		69,1 *	72,2	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
36	15	75,5 a 22	75,4	69,5 *	72,4	Finalización del curado, comienzo del enfriamiento
50	-	22	22,6	27,5	30,0	Finalización del enfriamiento, muestra

¹ determinado de acuerdo al método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), ⁴ temperatura medida en el escape; * Valores de temperatura bajos comparado con la temperatura de escape. Cambio de batería antes de realizar el Ejemplo 19.2.

10

Tabla 19.1.2

Ejemplo 19.1 (PEO N60K)			
Núcleos no curados			
		n=15	
	Fuerza de Compresión (kN)	15	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	252	
	Grosor (mm)	4,12	
	Resistencia a la rotura (N)	112	

		Ejemplo 19.1 curado a 72º C		
		No curado	15 min de curado	Curado / recubrimiento
		n = 3	n = 3	n = 6
Disolución (% Liberado) SGF Canastillo con resorte	1 hr	25 (2,3)	25 (2,1)	25 (3,7)
	2 hr	40 (1,8)	40 (1,3)	40 (3,8)
	4 hr	67 (0,7)	66 (1,5)	65 (1,4)
	6 hr	85 (1,0)	86 (3,9)	84 (1,0)
	8 hr	97 (0,8)	98 (1,8)	95 (0,7)
	12 hr	101 (1,2)	103 (1,2)	102 (0,8)
	16 hr	102 (0,7)	103 (2,0)	103 (1,1)

Tabla 19.2.1

Ejemplo 19.2 (PEO N12K)						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.)¹	Entrada fijada (ºC)	Entrada real (ºC)²	Sonda (ºC)³	Escape (ºC)⁴	Comentarios
0	-	22 a 80	27,0	31,4	30,9	Carga del bombo de 1,4 kg; se comienza a calentar
19,5	0	80	80,1	71,5	72,0	Inicio del curado
24,5	5	77	76,7	71,0	72,8	
29,5	10	75	75,0	70,3	72,0	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
34,5	15	75 a 22	75,1	70,4	72,0	Finalización del curado, comienzo del enfriamiento
49	-	22	22,4	30,0	30,0	Finalización del enfriamiento, muestra

¹ determinado de acuerdo al método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), ⁴ temperatura medida en el escape.

Tabla 19.2.2

		Ejemplo 19.1 (PEO N60K)	
		Núcleos no curados	
		n=15	
	Fuerza de Compresión (kN)	15	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	257	
	Grosor (mm)	4,17	
	Resistencia a la rotura (N)	107	
			Ejemplo 19.2 curado a 72º C
		no curado	Curado de 15 min
		n = 3	n = 3
Disolución (% Liberado) SGF Canastillo con resorte	1 hr	277 (7,6)	25 (1,0)
	2 hr	44 (4,9)	42 (0,6)
	4 hr	72 (2,5)	70 (0,6)
	6 hr	92 (1,1)	92 (0,6)
	8 hr	102 (0,9)	101 (1,1)
	12 hr	102 (1,1)	101 (0,9)
	16 hr	103 (0,3)	103 (1,3)
			102 (1,1)

EJEMPLO 20: prueba de indentación

En el Ejemplo 20, los comprimidos que se corresponden con los Ejemplos 13.1 a 13.5, 14.1 a 14.5, 16.1, 16.2, 17.1 y 18.2 fueron sometidos a una prueba de indentación con un Analizador de Textura para cuantificar la resistencia del comprimido.

10

Las pruebas de indentación se realizaron con una Analizador de Textura TA-XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583), equipado con una sonda de bola de acero inoxidable TA-8A con 1/8 pulgadas de diámetro. La altura de la sonda se calibró a 6 mm por encima de un soporte inoxidable con una superficie levemente cóncava. Los comprimidos se colocaron encima del soporte inoxidable y se alinearon directamente por debajo de la sonda. Cada tipo de comprimido se sometió a prueba al menos una vez. Se informó de los valores de las mediciones únicas. Las pruebas realizadas en el mismo tipo de comprimido produjeron resultados similares, salvo cuando el comprimido y la sonda estaban mal alineados. En ese caso, los datos serían rechazados, después de la confirmación mediante examen visual del comprimido analizado.

Las pruebas de indentación se ejecutaron con los siguientes parámetros:

15

velocidad antes de la prueba 0,5 mm/s,

velocidad de la prueba 0,5 mm/s,

fuerza de activación automática 10 gramos,
 velocidad posterior a la prueba 1,0 mm/s,
 distancia de la prueba 3,0 mm.

Los resultados se muestran en las Tablas 20.1 a 20.3 y en las Figuras 20 a 33.

5

Tabla 20.1:**Fuerza de Fractura, valores de trabajo y de distancia de “profundidad de penetración hasta la fractura”**

	Resultados de la Prueba de Indentación			
	Fuerza de Fractura (N)	Fuerza Máxima (N) ⁶	Distancia (mm) ⁷	Trabajo (J) ⁸
Ejemplo 13.1 ¹	-	189	3,00	0,284
Ejemplo 13.2 ¹	-	188	3,00	0,282
Ejemplo 13.3 ¹	191	-	2,91	0,278
Ejemplo 13.4 ¹	132	-	1,81	0,119
Ejemplo 13.5 ¹	167	-	1,82	0,152
Ejemplo 17.1 ²	> 250 ⁵	-	> 2,0	> 0,250
Ejemplo 18.2 ²	194	-	1,80	0,175
Ejemplo 14.1 ³	213	-	2,52	0,268
Ejemplo 14.2 ³	196	-	2,27	0,222
Ejemplo 14.3 ³	161	-	1,90	0,153
Ejemplo 14.4 ³	137	-	1,51	0,103
Ejemplo 14.5 ³	134	-	1,39	0,093
Ejemplo 16.1 ⁴	227	-	2,23	0,253
Ejemplo 16.2 ⁴	224	-	2,17	0,243

¹ prueba de indentación realizada con comprimidos curados durante 30 minutos y comprimidos no curados (tiempo de curado determinado de acuerdo con el método 4; el curado se inició cuando la temperatura de la sonda alcanzó 70 °C, véase Ejemplo 13).

10

² prueba de indentación realizada con comprimidos curados a 72 °C durante 15 minutos y recubiertos (tiempo de curado determinado de acuerdo con el método 2; el curado se inició cuando la temperatura del aire de escape alcanzó 72 °C, véase Ejemplos 17 y 18),

³ prueba de indentación realizada con comprimidos curados durante 1 hora y recubiertos (tiempo de curado determinado de acuerdo con el método 1; el curado se inició cuando la temperatura del aire de entrada alcanzó 75 °C, véase Ejemplo 14),

⁴ prueba de indentación realizada con comprimidos curados durante 15 minutos y recubiertos (tiempo de curado determinado de acuerdo con el método 2, el curado se inició cuando la temperatura del aire de escape alcanzó 72 °C, véase Ejemplo 16),

⁵ La fuerza pico excedió el límite de detección; ⁶ en las pruebas de indentación en las que los comprimidos no se fracturaron bajo las condiciones de las pruebas dadas anteriormente, se da la fuerza máxima con una profundidad de penetración de 3,0 mm en vez de la fuerza de fractura;

⁷ distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura"; ⁸ valor aproximado, calculado usando la ecuación: Trabajo $\approx \frac{1}{2} \cdot \text{Fuerza [N]} \times \text{Distancia [m]}$.

Tabla 20.2:

Valores selectivos de fuerza en cambio de distancia con aumento de 0,1 mm

Distancia (mm)	Fuerza (N)						
	Ej. 13.1	Ej. 13.2	Ej. 13.3	Ej. 13.4	Ej. 13.5	Ej. 17.1	Ej. 18.2
0,0	0,18	0,18	0,15	0,17	0,24	0,14	0,35
0,1	3,54	4,86	3,67	4,38	5,35	6,12	6,88
0,2	8,76	10,56	9,95	10,29	12,37	15,13	15,51
0,3	15,49	16,97	16,85	17,62	22,22	25,57	25,33
0,4	22,85	24,19	23,81	25,44	32,98	35,86	35,21
0,5	30,43	31,59	30,81	33,42	43,85	46,10	45,25
0,6	37,80	38,82	38,42	41,49	55,41	56,87	55,60
0,7	45,61	46,10	46,61	49,73	67,02	67,69	66,85
0,8	53,30	53,08	54,53	58,37	78,43	78,71	78,24
0,9	60,67	60,25	62,38	67,00	89,60	90,74	89,60
1,0	68,02	67,55	70,89	75,45	100,38	103,18	101,69
1,1	75,29	74,67	80,12	83,75	110,46	116,10	114,50
1,2	82,81	81,40	89,03	91,14	119,87	129,90	127,13
1,3	90,04	88,23	97,49	98,35	129,16	144,28	139,46
1,4	96,85	95,21	105,89	105,88	138,29	158,94	151,41
1,5	103,92	101,84	114,37	112,94	146,76	173,41	162,88
1,6	111,30	108,30	122,31	119,59	154,61	188,13	173,95
1,7	118,27	115,16	129,99	125,85	161,87	202,39	184,52
1,8	125,02	121,81	136,94	131,63	167,65	216,08	193,31
1,9	131,71	128,37	143,45	137,30	165,05	229,06	190,80
2,0	138,09	134,64	149,56	142,86	163,03	241,23	191,16
2,1	144,38	140,46	155,52	148,05	165,82	250,171	192,11
2,2	150,54	146,46	160,93	153,34	168,86	-	191,84

2,3	156,18	152,31	166,39	158,55	171,13	-	189,31
2,4	161,57	157,73	171,41	163,52	172,21	-	185,17
2,5	166,80	163,24	176,29	168,34	171,66	-	179,55
2,6	171,67	168,53	180,67	172,34	169,90	-	173,09
2,7	176,24	173,45	184,52	175,57	167,51	-	166,68
2,8	180,39	178,37	187,79	177,84	164,67	-	158,70
2,9	184,61	183,24	190,54	180,35	161,12	-	148,39
3,0	188,65	187,97	192,92	182,88	156,21	-	137,65

¹ Valor de la fuerza a una distancia de 2,0825 mm

Tabla 20.3:

Valores selectivos de fuerza en cambio de distancia con aumento de 0,1 mm

Distancia (mm)	Fuerza (N)						
	Ej. 14.1	Ej. 14.2	Ej. 14.3	Ej. 14.4	Ej. 14.5	Ej. 16.1	Ej. 16.2
0,0	0,33	0,27	0,33	0,31	0,41	0,27	0,26
0,1	6,06	6,03	6,55	6,61	5,78	6,22	7,25
0,2	13,81	13,05	13,65	15,53	13,51	13,88	15,52
0,3	22,48	21,42	21,55	24,82	21,87	23,31	25,11
0,4	31,41	29,68	29,51	34,09	31,12	33,72	35,29
0,5	40,00	37,79	37,99	43,44	41,26	43,82	45,31
0,6	48,85	46,69	47,69	52,78	52,22	54,19	55,47
0,7	57,85	55,26	57,19	62,09	63,53	64,60	66,58
0,8	66,76	64,45	66,87	71,64	74,72	75,69	78,37
0,9	75,69	73,68	76,43	81,47	85,73	87,70	90,38
1,0	84,63	83,33	86,31	91,14	96,72	99,88	103,07
1,1	94,04	92,81	95,86	100,28	107,27	112,14	116,67
1,2	103,45	101,93	105,14	109,77	118,11	124,54	130,10
1,3	112,69	111,76	115,04	119,97	128,22	137,12	143,13
1,4	122,63	122,04	125,05	129,55	133,77	149,34	155,78
1,5	132,50	132,04	134,14	137,20	134,95	161,51	168,25
1,6	141,98	141,82	142,58	135,04	139,81	173,01	180,44

1,7	151,21	150,82	150,69	139,12	144,84	184,28	192,28
1,8	160,27	159,44	157,82	143,60	148,83	194,58	203,45
1,9	169,02	168,09	161,72	146,81	151,39	204,27	212,71
2,0	177,84	176,40	162,87	148,59	152,52	213,25	218,71
2,1	186,18	184,67	165,88	149,32	152,56	221,06	223,17
2,2	194,39	192,38	169,78	149,19	151,29	226,97	224,84
2,3	202,16	196,66	173,59	148,16	147,83	219,64	226,60
2,4	208,46	199,43	176,38	146,05	141,54	210,57	228,33
2,5	212,94	202,98	178,44	142,81	134,06	203,85	228,97
2,6	213,83	206,77	179,87	137,70	124,24	197,33	228,49
2,7	216,58	209,46	181,13	131,34	109,53	189,49	227,40
2,8	219,71	211,32	182,02	123,72	88,60	181,26	225,10
2,9	222,51	211,01	181,70	114,09	20,86	174,45	222,87
3,0	224,59	208,85	179,91	102,93	0,16	168,70	220,36

EJEMPLO 21: Prueba de indentación

En el Ejemplo 21, los comprimidos que se corresponden con los Ejemplos 16.1 (60 mg de HCl de oxicodona) y 16.2 (80 mg de HCl de oxicodona), y los comprimidos comerciales OxycontinTM de 60 mg y OxycontinTM de 80 mg fueron sometidos a una prueba de indentación con una Analizador de Textura para cuantificar la resistencia del comprimido.

Las pruebas de indentación se realizaron según se describe en el Ejemplo 20.

Los resultados se muestran en la Tabla 21 y en las Figuras 34 y 35.

Tabla 21:

10

Valores selectivos de fuerza en cambios de distancia con aumento de 0,1 mm

Distancia (mm)	Fuerza (N)			
	Ej. 16.1	Oxycontin TM de 60 mg	Ej. 16.2	Oxycontin TM de 80 mg
0,0	0,27	0,42	0,26	0,42
0,1	6,22	14,14	7,25	14,21
0,2	13,88	30,39	15,52	29,75
0,3	23,31	46,53	25,11	44,30
0,4	33,72	61,94	35,29	59,46
0,5	43,82	78,14	45,31	75,33
0,6	54,19	13,58	55,47	91,91

0,7	64,60	0,30	66,58	108,71
0,8	75,69	0,09	78,37	1,48
0,9	87,70	0,00	90,38	1,52
1,0	99,88	0,01	103,07	1,17
1,1	112,14	0,01	116,67	1,31
1,2	124,54	0,00	130,10	3,61
1,3	137,12	0,01	143,13	7,85
1,4	149,34	0,00	155,78	3,49
1,5	161,51	0,00	168,25	0,15
1,6	173,01	0,00	180,44	0,85
1,7	184,28	0,00	192,28	1,46
1,8	194,58	0,00	203,45	1,12
1,9	204,27	0,00	212,71	0,81
2,0	213,25	0,02	218,71	0,52
2,1	221,06	-0,01	223,17	0,14
2,2	226,97	-0,01	224,84	0,13
2,3	219,64	-0,01	226,60	0,10
2,4	210,57	0,01	228,33	0,09
2,5	203,85	0,00	228,97	0,08
2,6	197,33	0,00	228,49	0,08
2,7	189,49	-0,01	227,40	0,07
2,8	181,26	0,00	225,10	0,08
2,9	174,45	0,00	222,87	0,07
3,0	168,70	0,00	220,36	0,08

EJEMPLO COMPARATIVO 22

En el Ejemplo Comparativo 22, se prepararon cinco comprimidos diferentes de 150 mg (Ejemplos 22.1 a 22.5) que incluían 10, 15, 20, 30 y 40 mg de HCl de oxicodona, usando las composiciones descritas en el Ejemplo 13, y corrigiendo el proceso de elaboración del Ejemplo 13 en tanto que los comprimidos fueron sometidos a una etapa de moldeo en vez de una etapa de curado.

Composiciones:

	Ejemplo 22.1	Ejemplo 22.2	Ejemplo 22.3	Ejemplo 22.4	Ejemplo 22.5
Ingrediente	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad	mg/unidad
HCl de oxicodona	10	15	20	30	40
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR-301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Estearato de Magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Peso Total del Núcleo (mg)	150	150	150	150	150

Tamaño Total del Lote	10 kg				
--------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I), 16 cuartos (15,14 litros) se cargó en el siguiente orden:

5 Aproximadamente ½ de óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxicodona

Óxido de polietileno WSR 301 restante

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra I activada.

3. Se cargó estearato de magnesio en la mezcladora en "V".

10 4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.

5. La mezcla de la etapa 4 se cargó dentro una bolsa plástica.

6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa para comprimidos de 8 estaciones a una velocidad de 35,000 tph, usando una herramienta estándar (grabada), cóncava y redonda de 9/32 de pulgadas.

15 7. Los comprimidos de la etapa 6 se moldearon con una prensa de temperatura controlada Specac. Los comprimidos comprimidos de la etapa 6 se colocaron entre dos placas calentadas, las que fueron precalentadas a 120 °C y a continuación comprimidas a un ajuste de presión de 1000 kg y mantenidas durante 3 minutos. Los comprimidos fundidos se enfriaron a temperatura ambiente antes de la medición de la densidad.

La medición de densidad se realizó como se describe a continuación:

20 La densidad de los comprimidos antes y después de la etapa de moldeo se determinó con el principio de Arquímedes, usando un Mettler Toledo de carga superior Modelo n.º AB 135-S/FACT, n.º de serie 1127430072 y un kit 33360 de determinación de la densidad, de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Preparar la balanza Mettler Toledo con el Kit de Determinación de la Densidad.

2. Llenar un vaso de precipitados de tamaño apropiado (200 ml) con hexano.

3. Pesar el comprimido en el aire y registrar el peso como Peso A.

25 4. Transferir el mismo comprimido sobre la bobina inferior dentro del vaso de precipitados llenado con hexano.

5. Determinar el peso del comprimido en hexano y registrar el peso como Peso B.

6. Realizar el cálculo de la densidad de acuerdo a la ecuación

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0, \text{ en la que}$$

ρ : Densidad del comprimido

5

A: Peso del comprimido en el aire

B: Peso del comprimido cuando se sumergió en el líquido

ρ_0 : Densidad del líquido a una temperatura dada (densidad del hexano a 20° C = 0,660 g/ml (Índice de Merck)

7. Registrar la densidad.

10 Los valores de la densidad registrados son valores medios de 3 comprimidos y todos se refieren a comprimidos sin recubrimiento.

Los resultados se muestran en la Tabla 22.1.

Tabla 22.1

	Densidad (g/cm ³) ¹		Cambio de densidad después del moldeo (%) ³
	Comprimido no moldeado ²	Comprimido moldeado	
Ejemplo 22.1	1,172	1,213	+3,498
Ejemplo 22.2	1,174	1,213	+3,322
Ejemplo 22.3	1,179	1,222	+3,647
Ejemplo 22.4	1,182	1,231	+4,146
Ejemplo 22.5	1,222	1,237	+1,227

15 ¹ El valor de la densidad es un valor medio de 3 comprimidos medidos; ² La densidad del "Comprimido no moldeado" se corresponde con la densidad del "Comprimido no curado" de los Ejemplos 13.1 a 13.5; ³ El cambio de la densidad después del moldeo se corresponde con el cambio de densidad observado en % de los comprimidos moldeados en comparación con los comprimidos no moldeados.

EJEMPLO 23

20 En el Ejemplo 23, se prepararon comprimidos de 154,5 mg que incluían 30 mg de HCl de hidromorfona usando óxido de polietileno de alto peso molecular.

Composición:

Ingrediente	mg/unidad	g/lote
HCl de hidromorfona	30	1000
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR-301)	119,25	3975
Esterato de Magnesio	0,75	25
Peso Total de Núcleo (mg)	150	
Tamaño Total del Lote	10 kg (2× 5 kg)	

Recubrimiento	mg/unidad
Recubrimiento pelicular Opadry	4,5
Peso Total del Comprimido (mg)	154,5
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	8,835 kg

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

5

1. Un mezclador en "V" P-K (con barra I) – 16 cuartos (15,15 litros) se cargó en el siguiente orden:

Aproximadamente la mitad del óxido de polietileno 301

HCl de hidromorfona

Óxido de polietileno 301 restante

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra Intensificadora ACTIVADA.

10

3. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" PK.

4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra Intensificadora DESACTIVADA.

5. La mezcla de la etapa 4 se cargó dentro de una bolsa plástica. (Nota: se realizaron dos mezclas de 5 kg para proporcionar 10 kgs. disponibles para la compresión).

15

6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa giratoria para comprimidos de 8 estaciones usando una herramienta redonda estándar, cóncava (grabada) de 9/32 pulgadas, a una velocidad de 35,000 a 40,800 tph utilizando una fuerza de compresión de 5-8 kN.

7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron en un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 24 pulgadas a una velocidad del bombo de 9,068 kg.

20

8. La velocidad del bombo se fijó a 10 rpm y el lecho de comprimidos se calentó al fijar la temperatura de entrada de aire para alcanzar una temperatura de escape de 72 °C aproximadamente. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se comenzó una vez que se alcanzó la temperatura de escape de 72 °C. Los comprimidos se curaron en la temperatura de escape objetivo durante 1 hora. Las muestras del comprimido se tomaron después de 30 minutos de curado.

25

9. Despues de 1 hora de curado a una temperatura de escape objetivo de 72 °C, la temperatura de entrada se fijó a 90 °C para aumentar la temperatura de escape (la temperatura del lecho).

10. Despues de 10 minutos de calentamiento aumentado, la temperatura de escape alcanzó 82 °C. El comprimido continuó manteniendo un buen flujo/movimiento del lecho. No se observó adherencia.

11. La temperatura de entrada se ajustó a 22 °C para iniciar el enfriamiento. Durante el periodo de enfriamiento (a una temperatura de escape de 42 °C), no se observó adherencia o aglomeración de comprimidos.

12. Los comprimidos de la etapa 11 se cargaron en un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 24 pulgadas a una carga del bombo de 8,835 kg.

5 13. El lecho de comprimidos se calentó al fijar la temperatura de entrada de aire a 55 °C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape se aproximó a 42 °C y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 3%.

10 14. El recubrimiento pelicular se realizó a una velocidad de pulverización de 40-45 g/min, un flujo de aire objetivo de 350 cfm, y velocidad bombo se inició a 10 rpm y se aumentó hasta 15 rpm. Después de completar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 3,5 rpm y a los comprimidos se les dejó enfriar.

15. Se descargaron los comprimidos.

Las pruebas *in vitro* que incluyen la prueba de disolución, de ensayo y uniformidad de contenido se realizaron como se describe a continuación:

15 Los comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) se probaron *in vitro* usando una Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0 °C. Las muestras se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 250 mm, 5µm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo y una solución de tampón fosfato de potasio monobásica (pH 3,0), detección UV a 220 nm. Los tiempos de muestreo de la muestra incluyen 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 y 12,0 horas.

20 Los comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) fueron sometidos a una prueba de ensayo. Se extrajo clorhidrato de oxicodona de dos sets de diez comprimidos cada uno con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo agitación magnética constante en un frasco graduado de 1000 mL hasta que todos los comprimidos estuvieran dispersos o durante la noche. Las soluciones de la muestra se diluyeron y analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC₁₈ de 3,0 x 250 mm, 5 µm mantenidas a 60° C usando una fase móvil que consiste de acetonitrilo y una solución tampón fosfato de potasio monobásica a 3,0 pH con detección UV a 280 nm.

25 30 Los comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) fueron sometidos a una prueba de uniformidad de contenido. Se extrajo clorhidrato de oxicodona de 10 comprimidos separados, cada uno con 90 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo agitación magnética constante en un frasco graduado de 100 mL hasta que todos los comprimidos estuvieran completamente dispersos o durante la noche. Las soluciones de la muestra se diluyeron y analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC₁₈ de 3,0 x 250 mm, 5 µm mantenidas a 60 °C usando una fase móvil que consiste en acetonitrilo y una solución tampón fosfato de potasio monobásica a 3,0 pH con detección UV a 280 nm.

Los resultados se muestran en la Tabla 23.

35 **Tabla 23**

Ejemplo 23	
Curado de 30 min	
Ensayo (% de HCl de oxicodona) ¹	98,9
Uniformidad de contenido (% de HCl de oxicodona) ¹	97,9

Disolución (% Liberado) (n = 6)	1 hr	26
	2 hr	42
	4 hr	66

	8 hr	92
	12 hr	101

¹ con respecto a lo declarado de HCl de oxicodona

EJEMPLO 24

5 En el Ejemplo 24, se prepararon comprimidos de 150 mg que incluían 2 mg de HCl de hidromorfona usando óxido de polietileno de alto peso molecular.

Composición:

Ingrediente	mg/unidad	g/lote
HCl de hidromorfona	2	66,5
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR- 301)	147,25	4908,5
Estearato de Magnesio	0,75	25
Peso Total de Núcleo (mg)	150	
Tamaño Total del Lote	10 kg (2× 5 kg)	

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

1. Un mezclador en "V" PK (con barra I) – 4 cuartos (3,8 litros) se cargó en el siguiente orden:

10 Aproximadamente 600 g de Óxido de Polietileno 301

HCl de hidromorfona

Aproximadamente 600 g de Óxido de Polietileno 301

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 2 minutos con la barra I ACTIVADA y a continuación se descargaron.

15 3. Un mezclador en "V" PK (con barra I) – 16 cuartos (15,14 litros) se cargó en el siguiente orden:

Aproximadamente la mitad del Óxido de Polietileno 301 restante

Material pre-mezclado (de la etapa 2)

Óxido de Polietileno 301 restante

4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 5 minutos con la barra Intensificadora ACTIVADA.

20 5. Estearato de Magnesio se cargó en el mezclador en V PK.

6. Los materiales de la etapa 5 se mezclaron durante 1 minuto con la barra Intensificadora DESACTIVADA

7. La mezcla de la etapa 6 se cargó dentro de una bolsa plástica. (Nota: se realizaron dos mezclas de 5 kg para proporcionar 10 kgs. disponibles para la compresión).

25 8. La mezcla de la etapa 7 se comprimió a un peso objetivo en una prensa de para comprimidos 8 estaciones a una velocidad de 40,800 tph usando una herramienta estándar cóncava (grabada) y redonda de 9/32 de pulgadas con una fuerza de compresión de 2 kN.

9. Los comprimidos de la etapa 8 se cargaron a un bombo de recubrimiento Compu- Lab de 24 pulgadas a una velocidad del bombo de 9,146 kg.

5 10. La velocidad del bombo se fijó a 10 rpm y el lecho de comprimidos se calentó al fijar la temperatura de entrada de aire para alcanzar una temperatura de escape de 72 °C aproximadamente. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se comenzó una vez que se alcanzó la temperatura de escape de 72 °C. Los comprimidos se curaron en la temperatura de escape objetivo durante 1 hora. Las muestras del comprimido se tomaron después de 30 minutos de curado.

11. La velocidad del bombo se aumentó a 15 rpm una vez que la temperatura de escape alcanzó 72 °C.

10 15. Despues de 1 hora de curado a una temperatura de escape objetivo, la temperatura de entrada se fijó a 22 °C para iniciar el enfriamiento. Despues de 3 minutos de enfriamiento el lecho de comprimidos se amontonó formando aglomerados grandes de comprimidos. El recubrimiento no fue factible.

13. Se descargaron los comprimidos.

15 Se supone que la aglomeración de comprimidos puede evitarse, por ejemplo, incrementando la velocidad del bombo mediante el uso de Estearato de Magnesio como un agente antiadherente, o aplicando un sub-recubrimiento antes del curado.

Las pruebas *in vitro* que incluyen la prueba de disolución, de ensayo y uniformidad del contenido se realizaron como se describe a continuación:

20 25 Los comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) se probaron *in vitro* usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0 °C. Las muestras se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 250 mm, 5µm, usando una fase móvil que consiste en una mezcla de acetonitrilo y una solución tampón fosfato de potasio monobásica (pH 3,0), detección UV a 220 nm. Los tiempos de muestreo de la muestra incluyen 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 y 12,0 horas.

25 30 Los comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) fueron sometidos a una prueba de ensayo. Se extrajo clorhidrato de oxicodona de dos sets de diez comprimidos, cada uno con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo agitación magnética constante en un frasco graduado de 1000 mL hasta que todos los comprimidos estuvieran dispersos completamente o durante la noche. Las soluciones de la muestra se diluyeron y analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC₁₈ de 3,0 x 250 mm, 5 µm mantenidas a 60° C usando una fase móvil que consiste en acetonitrilo y una solución tampón de fosfato de potasio monobásica a 3,0 pH con una detección UV a 280 nm.

35 Los comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) fueron sometidos a la prueba de uniformidad de contenido. Se extrajo clorhidrato de oxicodona de 10 comprimidos separados, cada uno con 90 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo agitación magnética constante en un frasco graduado de 100 mL hasta que todos los comprimidos estuvieran completamente dispersos o durante la noche. Las soluciones de la muestra se diluyeron y analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC₁₈ de 3,0 x 250 mm, 5 µm mantenidas a 60 °C usando una fase móvil que consiste en acetonitrilo y una solución tampón de fosfato de potasio monobásica a 3,0 pH con detección UV a 280 nm.

Los resultados se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24

Ejemplo 24 Curado de 30 min	
Ensayo (% de HCl de oxicodona) ¹	95,7
Uniformidad del Contenido (% de HCl de oxicodona) ¹	94,9

40

Disolución	1 hr	26
------------	------	----

(% Liberado) (n = 6)	2 hr	39
	4 hr	62
	8 hr	89
	12 hr	98

¹ en relación con lo declarado de HCl de oxicodona

EJEMPLO 25

- 5 En el Ejemplo 25, se prepararon dos comprimidos diferentes de 400 mg incluyendo 60 mg (Ejemplos 25.1 y 25.2) y 80 mg (Ejemplos 25.3 y 25.4) de HCl de oxicodona usando óxido de polietileno de alto peso molecular y óxido de polietileno de bajo peso molecular. Se prepararon dos lotes de 100 kg para cada formulación.

Ejemplo 25				
Ingrediente	mg/unidad		mg/unidad	
HCl de oxicodona	60		80	
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox TM WSR- 301)	229,7		216	
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 100,000; Polyox TM WSR- N10)	106,3		100	
Esterato de Magnesio	4		4	
Peso Total de Núcleo (mg)	400		400	
Ejemplo	25.1	25.2	25.3	25.4
Tamaño Total del Lote	100 kg	100 kg	100 kg	100 kg

Recubrimiento	mg/unidad		mg/unidad	
Recubrimiento pelicular Opadry	16		16	
Peso Total del Comprimido (mg)	416		416	
Ejemplo	25.1	25.2	25.3	25.4
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	91,440	96,307	95,568	98,924

Las etapas del proceso para elaborar los comprimidos fueron las siguientes:

- 10 1. El estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz Sweco equipado con una criba de malla 20, dentro de un recipiente separado adecuado.

2. Un mezclador en "V" Gemco (on barra I) – 10 pies cúbicos se cargó en el siguiente orden:

Aproximadamente $\frac{1}{2}$ de óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxicodona

Óxido de polietileno WSR N10

Óxido de polietileno WSR 301 restante

3. Los materiales de la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos con la barra I activada.

4. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.

5. Los materiales de la etapa 4 se mezclaron durante 2 minutos con la barra I desactivada.

6. La mezcla de la etapa 5 se cargó dentro de un recipiente de acero inoxidable, limpio y tarado.

10 7. La mezcla de la etapa 6 se comprimió a un peso objetivo en una prensa para comprimidos de 40 estaciones a 124.000 tph usando una herramienta estándar cóncava (grabada) y redonda de 13/32 pulgadas.

8. Los comprimidos de la etapa 7 se cargaron en un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas con una carga de 91,440 kg (Ejemplo 25.1), 96,307 kg (Ejemplo 25.2), 95,568 kg (Ejemplo 25.3) y 98,924 kg (Ejemplo 25.4).

15 9. La velocidad del bombo se fijó a 6 hasta 10 rpm y el lecho de comprimidos se calentó usando una temperatura de escape de aire para una temperatura de entrada objetivo de 55 °C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape se aproximó a 40 °C, y continuó durante 10, 15 ó 16 minutos. Este recubrimiento pelicular inicial se realizó para proporcionar un "sobrerrecubrimiento" para que los comprimidos funcionasen como agente antiadherente durante el proceso de curado.

20 10. Despues de la finalización del "sobrerrecubrimiento", el lecho de comprimidos se calentó al fijar la temperatura de escape de aire para alcanzar una temperatura de entrada de aire objetivo de 75 °C (Ejemplos 25.1 y 25.3) o para alcanzar una temperatura de escape objetivo de 78 °C (Ejemplos 25.2 y 25.4). Los comprimidos se curaron a la temperatura objetivo durante 65 minutos (Ejemplo 25.1), 52 minutos (Ejemplo 25.2), 80 minutos (Ejemplo 25.3) y 55 minutos (Ejemplo 25.4). Para los Ejemplos 25.1 y 25.3, el punto de inicio del curado (según se describe en el método 1) se comenzó una vez que la temperatura de entrada alcanzó la temperatura de entrada objetivo. Para los Ejemplos 25.2 y 25.4 el punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se comenzó una vez que la temperatura de escape alcanzó la temperatura de escape objetivo. El perfil de temperatura de los procesos de curado de los Ejemplos 25.1 a 25.4 se muestran en las Tablas 25.1.1 a 25.4.1.

25 11. Durante el proceso de curado, la velocidad del bombo se aumentó desde 7 a 9 rpm (Ejemplos 25.1 y 25.3) y desde 10 a 12 rpm (Ejemplos 25.2 y 25.4). Para los ejemplos 25.1 a 25.4, se adicionaron 20 g de estearato de magnesio como agente antiadherente. El lecho de comprimidos se enfrió al fijar la temperatura de escape a 30 °C.

30 12. Despues del enfriamiento, el lecho de comprimidos se calentó con una fijación de entrada de 53 °C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó 39 °C aproximadamente y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 4%.

35 13. Despues que se completó el recubrimiento pelicular, el lecho de comprimidos se enfrió al fijar la temperatura de escape a 27 °C. El lecho de comprimidos se enfrió a una temperatura de escape de 30 °C o menor.

14. Se descargaron los comprimidos.

Las pruebas *in vitro* que incluyen pruebas de resistencia a la rotura se realizaron a continuación:

40 Los comprimidos curados y recubiertos se probaron *in vitro* usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0 °C. Las muestras se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en columna Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 250 mm, 3 μ m, usando una fase móvil que consisten en una mezcla de acetonitrilo y una solución tampón de fosfato de potasio no básica (pH 3,0), detección UV a 230 nm UV. Los tiempos de muestreo de la muestra incluyen 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 y 12,0 horas.

45 Los comprimidos no curados fueron sometidos a una prueba de resistencia a la rotura al aplicar una fuerza máxima de 196 Newton usando un Aparato Schleuniger 2E / 106 para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.

Los resultados se muestran en las Tablas 25.1.2 a 25.4.2

Tabla 25.1.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 25.1

Tiempo Total (min.)	Tiempo de Curado (min.) ¹	Temp. de entrada (°C) ²	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. de escape real (°C) ³	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	52	60	41	7	
5	0	75	60	59	7	Inicio del curado
15	10	81	65	66	7	
25	20	85	68	70	7	
35	30	73	71	70	9	
45	40	75	72	72	9	
55	50	75	72	72	9	
65	60	74	72	72	9	
70	65	75	72	72	9	Finalización del curado, agregar 20 g de Estearato Mg
71	-	74	30	72	9	Comienza el enfriamiento
81	-	32	30	52	9	
91	-	24	30	36	9	
94	-	23	30	30	9	Finalización del enfriamiento

¹ determinado de acuerdo al método 1, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida en el escape.

Tabla 25.1.2

Ejemplo 25.1			
		no curado	curado, recubierto
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	401 (n = 120)	-
	Resistencia a la rotura (N)	112 (n = 50)	-

Tabla 25.2.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 25.2

Tiempo Total (min.)	Tiempo de Curado (min.) ¹	Temp. de entrada (°C) ²	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. de escape real (°C) ³	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	69	65	46	10	
3	-	75	65	53	10	
13	-	85	70	65	10	
23	-	90	75	69	10	
33	0	90	77	77	10	Inicio del curado
43	10	78	77	75	10	
53	20	79	77	77	10	
63	30	81	77	77	10	
73	40	80	77	77	12	
83	50	79	77	77	12	
85	52	80	77	77	12	Finalización del curado, agregar 20 g de Estearato Mg
86	-	80	30	77	12	Comienza el enfriamiento
96	-	37	30	54	12	
106	-	29	25	47	12	
116	-	24	25	30	12	Finalización del enfriamiento

¹ determinado de acuerdo al método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida en el escape.

Tabla 25.2.2

Ejemplo 25.2				
		No curado	curado, recubierto Datos Iniciales	curado, recubierto Datos 2 ^a prueba
Dimensiones del Comprimido	Pesos (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Resistencia a rotura (N)	103 (n = 40)	-	-
			n=6	n=6

Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	23	24
	2 hr	-	39	43
	4 hr	-	62	70
	6 hr	-	79	88
	8 hr	-	90	99
	12 hr	-	97	103

Tabla 25.3.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 25.3

Tiempo Total (min.)	Tiempo de Curado (min.) ¹	Temp. de entrada (°C) ²	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. de escape real (°C) ³	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	55	65	39	7	
5	0	75	65	58	7	Inicio del curado
15	10	82	66	66	7	
25	20	86	68	70	7	
35	30	76	72	72	7	
45	40	75	72	72	7	
55	50	75	72	72	7	
65	60	75	72	72	9	
75	70	74	72	72	9	
85	80	74	72	72	9	Finalización del curado, agregar 20 g de Estearato Mg
86	-	75	30	72	9	Comienza del enfriamiento
96	-	33	30	53	9	
106	-	26	30	39	9	
112	-	23	30	30	9	Finalización del enfriamiento

¹ determinado de acuerdo al método 1, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida en el escape.

Tabla 25.3.2

		Ejemplo 25.3		
		No curado	curado, recubierto Datos iniciales	curado, recubierto Datos 2 ^{da} . prueba
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Grosor (mm)	-	-	-
	Diámetro (mm)	-	-	-
	Resistencia a la rotura (N)	111 (n = 40)	-	-

Tabla 25.4.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 25.4

Tiempo Total (min.)	Tiempo de Curado (min.) ¹	Temp. de entrada (°C) ²	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. de escape real (°C) ³	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	60	70	43	10	
10	-	80	75	64	10	
20	-	85	75	69	10	
30	-	88	76	74	10	
33	0	88	78	78	10	Inicio del curado
43	10	75	78	76	12	
53	20	84	78	79	12	
63	30	82	78	78	12	
73	40	79	78	78	12	
83	50	82	78	78	12	
88	55	80	78	78	12	Finalización del curado, agregar 20 g de Estearato Mg
89	-	79	30	78	12	Comienza el enfriamiento
99	-	38	25	54	12	
109	-	26	25	45	12	
113	-	23	25	34	12	Finalización del enfriamiento

5 ¹ determinado de acuerdo al método 2, ² temperatura medida en la entrada, ³ temperatura medida en el escape.

Tabla 25.4.2

		Ejemplo 25.4		
		No curado	curado, recubierto Datos iniciales	curado, recubierto Datos 2^{da} prueba
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Grosor (mm)	-	-	-
	Diámetro (mm)	-	-	-
	Resistencia a la rotura (N)	101 (n = 40)	-	-
			n=6	n=6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	25	29
	2 hr	-	42	47
	4 hr	-	66	73
	6 hr	-	84	91
	8 hr	-	96	99
	12 hr	-	100	101

Tabla 25.5

	Densidad (g/cm³)¹			Cambio de densidad después del curado (%)²
	No curado	Curado de 30 min	Curado de 60 min	
Ejemplo 25.1	1.205	1.153	1.138	-5.560
Ejemplo 25.3	1.207	1.158	1.156	-4.225

5 ¹ La densidad se midió según se describió en el Ejemplo 13. El valor de la densidad es un valor medio de 3 comprimidos medidos; ² El cambio de la densidad después del curado se corresponde con el cambio de densidad observada en % de los comprimidos curados durante 60 minutos en comparación con los comprimidos no curados.

EJEMPLO 26

10 En el Ejemplo 26, se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, monodosis, con cuatro tratamientos, cuatro períodos, cruzado de cuatro vías en sujetos humanos sanos para evaluar las características farmacocinéticas y la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de oxicodona resistentes a la manipulación indebida (comprimidos de 10 mg de HCl de oxicodona de los Ejemplos 7.1 a 7.3 en relación con la formulación comercial OxyContin® (10 mg), en el estado de ayuno y alimentación.

Los tratamientos del estudio fueron los siguientes:

Tratamientos de Prueba:

□ Tratamiento **1A**: 1x comprimido de 10 mg de HCl de oxicodona del Ejemplo 7.3 (Formulación 1A) administrado en el estado de ayuno o alimentación.

5 □ Tratamiento **1B**: 1x comprimido de 10 mg de HCl de oxicodona del Ejemplo 7.2 (Formulación 1B) administrado en el estado de ayuno o alimentación.

□ Tratamiento **1C**: 1x comprimido de 10 mg de HCl de oxicodona del Ejemplo 7.1 (Formulación 1C) administrado en el estado de ayuno o alimentación.

Tratamiento de Referencia:

10 □ Tratamiento **OC**: 1x comprimido de OxyContin® de 10 mg administrado en el estado de ayuno o alimentación.

Cada uno de los tratamientos se administró con 8 onzas (240 mL) de agua como una dosis única en el estado de ayuno o alimentación.

Debido a que este estudio se realizó en sujetos humanos sanos, se administró el antagonista opioide clorhidrato de naltrexona para minimizar los acontecimientos adversos relacionados con el opioide.

15 Selección del sujeto*Procedimiento de Selección*

Se realizaron los siguientes procedimientos de selección para todos los potenciales sujetos en una visita de selección realizada 28 días antes de la administración de la primera dosis:

- Consentimiento informado.

20 - Peso, estatura, índice de masa corporal (IMC), y datos demográficos.

- Evaluación de los criterios de inclusión/exclusión.

- Antecedentes médicos y de medicación, incluyendo medicación concomitante.

- Signos vitales – presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura oral y frecuencia del pulso (después de estar sentado durante 5 minutos), y presión arterial y frecuencia de pulso después de estar de pie durante 2 minutos – y 25 oximetría de pulso (SPO2), incluyendo la Pregunta “¿Cómo se siente?”.

- Examen físico rutinario (se puede realizar de forma alternativa al Registrarse en el Periodo 1).

- Evaluaciones de laboratorio clínico (incluyendo bioquímica, hematología y uranálisis [UA]).

- Electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG).

30 - Pruebas para hepatitis (incluyendo antígeno de superficie de hepatitis B [HBsAg], anticuerpo de superficie de hepatitis B [HBsAb], anticuerpo de hepatitis C [anti-HCV]), y fármacos seleccionados de abuso.

- Prueba de embarazo en suero (sólo sujetos mujeres).

- Prueba de la hormona folículo estimulante (FSH) en suero (sólo mujeres posmenopáusicas)

Criterios de Inclusión

Se incluyeron en el estudio los sujetos que cumplen con los siguientes criterios:

35 - Hombres y mujeres de 18 a 50 años, inclusive.

- Peso corporal entre 50 hasta 100 kg (110 hasta 220 lbs) e IMC ≥ 18 y ≤ 34 (kg/m^2).

- Sanos y libres de hallazgos significativos según se determina en los antecedentes médicos, examen físico, signos vitales, y ECG.

40 - Mujeres en edad fértil deben estar usando un método anticonceptivo confiable (por ejemplo, tal como una barrera con espuma o gelatina espermicida adicional, un dispositivo intrauterino, anticonceptivo hormonal (los

anticonceptivos hormonales solos no son aceptables). Las mujeres menopáusicas deben ser menopáusicas ≥ 1 año y tener elevadas FSH sérica.

- Estar dispuestos a comerse todas las comidas suministrada durante el estudio.

Criterios de exclusión

- 5 Los siguientes criterios excluyeron del estudio los potenciales sujetos.
- Mujeres embarazadas (prueba positiva de beta gonadotropina coriónica humana) o en lactancia.
 - Cualquier antecedente de o abuso actual de fármacos o alcohol durante 5 años.
 - Antecedentes de o cualquier condición actual que pueda interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco.
- 10 - Uso de una medicación que contenga opioides en los últimos 30 días.
- Cualquier antecedente de náuseas o emesis frecuentes independiente de la etiología.
 - Cualquier antecedente de convulsiones o trauma cerebral con secuelas actuales.
 - Participación en un estudio clínico de fármacos durante los 30 días anteriores a la dosis inicial en este estudio.
- 15 - Cualquier enfermedad importante durante los 30 días anteriores a la dosis inicial en este estudio.
- Uso de cualquier medicación incluyendo un tratamiento para sustituir la hormona tiroide (se permite el anticonceptivo hormonal), vitaminas, suplementos herbarios y/o minerales durante los 7 días anteriores a la dosis inicial.
 - Negación a abstenerse de comer alimentos durante 10 horas antes y 4 horas después de la administración y a abstenerse completamente de la cafeína o xantina durante cada reclusión.
- 20 - Consumo de bebidas alcohólicas dentro de cuarenta y ocho (48) horas de la administración inicial del fármaco de estudio (Día 1) o en cualquier momento después de la administración inicial del fármaco de estudio.
- Antecedentes sobre el hábito de fumar o uso de productos con nicotina dentro de 45 días de la administración del fármaco de estudio, o prueba positiva de cotinina en la orina.
 - Sangre o productos sanguíneos donados dentro de 30 días antes de la administración de los fármacos de estudio o en cualquier momento durante el estudio, excepto si lo requiere este protocolo.
- 25 - Resultados positivos en exámenes de fármacos en la orina o examen para detectar alcohol al registrarse en cada periodo, y HBsAg, HBsAb (a no ser que este inmunizado), anti-HCV.
- Prueba positiva de desafío de Naloxona HCl.
 - Presencia del Síndrome de Gilbert o cualquier enfermedad hepatobiliar conocida.
- 30 - El investigador cree que el sujeto es inapropiado por alguna(s) razón(es) que no está(n) específicamente establecida(s) en los criterios de exclusión.
- Se aleatorizaron para el estudio sujetos que cumplían con todos los criterios de inclusión y con ninguno de los criterios de exclusión. Se anticipó que 34 sujetos aproximadamente serían aleatorizados, con un objetivo de 30 sujetos para completar el estudio. Cualquier sujeto que desistiera podía ser sustituido.
- 35 Los sujetos se asignaron al estado de ayuno o alimentación mediante el programa de asignación aleatoria (RAS) en una relación de 2:1, con veinte sujetos aleatorizados para un estado de ayuno y 10 sujetos aleatorizados para un estado de alimentación.

Procedimientos de Registro

- 40 En el Día -1 del Periodo 1, los sujetos fueron admitidos en la unidad de estudio y recibieron una prueba de desafío de Naloxona HCl. Los resultados de la prueba tenían que salir negativos para que los sujetos continuaran en el estudio. Se midieron los signos vitales y SPO2 antes de y después de Naloxona HCl.

Además se realizaron los siguientes procedimientos para todos los sujetos en el Registro para cada periodo:

- Verificación de los criterios de inclusión/exclusión, incluyendo la verificación de la disponibilidad de cumplir con los criterios de restricción de cafeína y xantina.
- Examen físico rutinario al Registro sólo del Periodo 1 (si es que no se realizó en la Selección).
- Signos vitales-presión arterial, frecuencia respiratoria, y frecuencia del pulso (después de estar sentado durante 5 minutos aproximadamente) – y SPO2, incluyendo la Pregunta, ¿Cómo se siente?.
- 5 - Prueba para determinar alcohol (prueba de alcoholemia), cotinina y fármacos seleccionados de abuso.
- Prueba de embarazo en orina (para todos los sujetos mujeres).
- Verificación de antecedentes de medicación y médicos.
- Monitorización y registro de medicación concomitante.
- 10 - Monitorización y registro de acontecimientos adversos.

Para que los sujetos continuaran su participación en el estudio, los resultados de la revisión de fármacos (incluyendo alcohol y cotinina) tenían que estar disponibles y ser negativos antes de la administración de la dosis. Además, se verificaron la conformidad continua con la medicación concomitante y otras restricciones al Registro y durante todo el estudio en la documentación fuente apropiada.

15 Antes de la primera dosis en el Periodo 1, los sujetos se aleatorizaron a una secuencia de tratamiento en la que los tratamientos de prueba y de referencia se recibieron en un orden específico. La secuencia de tratamiento de acuerdo con el programa de asignación aleatoria (RAS) se preparó por un bioestadístico, quien no estuvo involucrado en la evaluación de los resultados del estudio. En este estudio se utilizó la aleatorización para aumentar la validez de las comparaciones estadísticas a través de los tratamientos.

20 Las secuencias del tratamiento para este estudio se muestran en la Tabla 26.1:

Tabla 26.1

	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4		
					Secuencia	Tratamiento
25	1	OC	1C	1A		1B
	2	1A	OC	1B		1C
	3	1B	1A	1C		OC
	4	1C	1B	OC		1A

Procedimientos del Estudio

30 El estudio incluyó cuatro períodos de estudio, cada uno con una administración monodosis. Existió un período de lavado de siete días entre administraciones de dosis en cada período de estudio. Durante cada período, los sujetos fueron recluidos en el sitio de estudio desde el día antes de la administración de los fármacos de estudio hasta 48 horas después de la administración de los fármacos de estudio, y volvieron al sitio del estudio para procedimientos de 72 horas.

35 En cada período de estudio, a los sujetos se les administró una de las formulaciones de oxicodona de prueba (10 mg) o comprimidos de OxyContin® de 10 mg (OC) con 240 mL de agua, después de un ayuno por la noche de 10 horas (para tratamientos en ayuno). Los sujetos que recibieron tratamientos en ayuno continuaron ayunando durante 4 horas después de la administración de la dosis. Los sujetos que recibieron tratamientos con alimentación comenzaron la comida estándar (FDA desayuno alto en grasas) 30 minutos antes de la administración del fármaco. A los sujetos se les administró la dosis 30 minutos después del comienzo de la comida y no se permitió comida durante por lo menos 4 horas después de la dosis.

40 Los sujetos recibieron comprimidos de HCl de naltrexona de 50 mg a -12, 0, 12, 24, y 36 horas con respecto a cada formulación de prueba o administración de la dosis de OxyContin®.

Los sujetos estaban de pie o sentados en posición erguida mientras recibían su dosis de medicación de estudio. Los sujetos permanecieron en una posición erguida durante un mínimo de 4 horas.

El muestreo del laboratorio clínico fue precedido por un ayuno (es decir, al menos 10 horas) de alimentos (sin incluir agua). No se requirió ayunar para los días sin dosis del estudio.

5 Durante el estudio se registraron los acontecimientos adversos y las medicaciones concomitantes, y se monitorizaron los signos vitales (incluyendo presión arterial, temperatura corporal, frecuencia de pulso y frecuencia respiratoria), y SPO_2 .

Las muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de oxicodona se obtuvieron para cada sujeto antes de la dosis y a 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, y 72 horas después de la dosis para cada periodo.

10 Para cada muestra, se tomaron 6 mL de sangre venosa por un catéter permanente y/o venopunción directa en los tubos que contienen anticoagulante K_2EDTA (tubos de recolección al vacío de 6 mL K_2EDTA Vacutainer®). Las concentraciones plasmáticas de oxicodona se cuantificaron por el método de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tandem validada.

Procedimientos para Completar el Estudio

15 Se realizaron los siguientes procedimientos en la clínica para todos los sujetos al Final del Estudio (Finalización del Estudio) o en la interrupción del estudio:

- Evaluación de la medicación concomitante.
- Signos vitales y SPO_2 , incluyendo la pregunta ¿Cómo se siente?.
- Examen físico.
- ECG de 12 derivaciones.

20 - Evaluaciones de laboratorio clínico (incluyendo bioquímica [ayunaron al menos 10 horas], hematología, y urianálisis).

- Evaluaciones de acontecimientos adversos.
- Prueba de embarazo en suero (sólo para sujetos mujeres).

Los resultados de este estudio se muestran en las Tablas 26.2 a 26.5.

25

Tabla 26.2: Datos medios de la métrica de la farmacocinética plasmática

Tratamientos 1A, 1B, 1C y OC (estado de alimentación)

Tratamiento 1A- Alimentación							
	$\text{C}_{\text{máx}}$	$t_{\text{máx}}$	AUC_t	AUC_{inf}	$t_{1/2z}$	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(1/hr)	(hr)
N	12	12	12	11	12	12	12
MEDIA	11,3	5,08	122	134	4,22	0,170	0,0833
SD	5,54	2,46	55,3	42,5	0,884	0,0292	0,195
MIN	0,372	1,00	1,13	86,2	3,34	0,114	0
MEDIANA	10,7	5,00	120	121	3,94	0,177	0
MAX	20,5	10,0	221	223	6,10	0,207	0,500
MEDIA GEOM.	8,63	NA	85,8	128	NA	NA	NA

Tratamiento 1B- Alimentación							
	C_{máx}	t_{máx}	AUC_t	AUC_{inf}	t_{1/2z}	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(1/hr)	(hr)
N	12	12	12	12	12	12	12
MEDIA	14,2	5,25	133	134	4,37	0,164	0,0833
SD	3,36	1,48	40,2	40,3	0,947	0,0283	0,195
MIN	8,11	3,00	63,7	64,5	3,28	0,0990	0
MEDIANA	14,2	5,00	126	127	4,22	0,165	0
MAX	18,5	8,00	205	207	7,00	0,211	0,500
MEDIA GEOM.	13,8	NA	127	128	NA	NA	NA
Tratamiento 1C-Alimentación							
	C_{máx}	t_{máx}	AUC_t	AUC_{inf}	t_{1/2z}	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(1/hr)	(hr)
N	12	12	12	12	12	12	12
MEDIA	17,1	4,21	138	139	4,41	0,162	0,0417
SD	4,66	1,21	42,9	42,9	0,843	0,0263	0,144
MIN	11,6	1,50	91,4	92,5	3,43	0,107	0
MEDIANA	16,5	4,50	122	123	4,03	0,173	0
MAX	27,9	6,00	218	219	6,49	0,202	0,500
MEDIA GEOM.	16,5	NA	133	134	NA	NA	NA
Tratamiento OC- Alimentación							
	C_{máx}	t_{máx}	AUC_t	AUC_{inf}	t_{1/2z}	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(1/hr)	(hr)
N	12	12	12	12	12	12	12
MEDIA	13,2	3,17	142	143	4,83	0,146	0
SD	3,20	1,85	39,3	39,5	0,702	0,0189	0

MIN	8,85	1,00	95,2	95,9	3,93	0,105	0
MEDIANA	12,3	2,25	124	125	4,76	0,146	0
MAX	18,1	6,00	218	219	6,59	0,176	0
MEDIA GEOM.	12,8	NA	137	138	NA	NA	NA

NA = no aplicable.

Tabla 26.3: Datos medios de la métrica de la farmacocinética plasmática

Tratamientos 1A, 1B, 1C y OC (estado de ayuno)

Tratamiento 1A-en ayuno							
	C_{máx}	t_{máx}	AUC_t	AUC_{inf}	t_{1/2z}	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(1/hr)	(hr)
N	20	20	20	20	20	20	20
MEDIA	8,84	4,60	109	111	4,66	0,156	0,0250
SD	2,25	1,90	20,1	20,3	1,26	0,0279	0,112
MIN	4,85	2,00	69,0	69,8	3,56	0,0752	0
MEDIANA	8,53	5,00	114	114	4,29	0,162	0
MAX	13,2	10,0	138	139	9,22	0,195	0,500
MEDIA GEOM.	8,56	NA	108	109	NA	NA	NA

Tratamiento 1B-en ayuno							
	C_{máx}	t_{mx}	AUC_t	AUC_{inf}	t_{1/2z}	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(1/hr)	(hr)
N	19	19	19	19	19	19	19
MEDIA	9.97	4.58	115	116	4.67	0.156	0
SD	1.82	1.18	23.8	23.8	1.24	0.0309	0
MIN	6.90	2.00	75.2	76.3	3.53	0.0878	0
MEDIANA	10.0	5.00	121	122	4.35	0.159	0
MAX	14.1	6.00	152	153	7.90	0.197	0
MEDIA GEOM.	9.81	NA	113	114	NA	NA	NA

Tratamiento 1C-en ayuno							
	C _{máx}	t _{máx}	AUC _t	AUC _{inf}	t _{1/2z}	λ _z	t _{lag}
	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(1/hr)	(hr)
N	22	22	22	22	22	22	22
MEDIA	13,6	3,75	110	111	4,18	0,169	0,0227
SD	3,79	1,38	18,5	18,5	0,594	0,0256	0,107
MIN	8,64	1,00	70,6	71,1	2,92	0,135	0
MEDIANA	12,9	3,75	112	113	4,13	0,169	0
MAX	23,7	6,00	142	143	5,14	0,237	0,500
MEDIA GEOM.	13,2	NA	108	109	NA	NA	NA
Tratamiento OC-en ayuno							
	C _{máx}	t _{máx}	AUC _t	AUC _{inf}	t _{1/2z}	λ _z	t _{lag}
	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(1/hr)	(hr)
N	19	19	19	19	19	19	19
MEDIA	9,73	2,82	114	115	4,82	0,154	0
SD	1,67	0,960	26,0	26,2	1,41	0,0379	0
MIN	7,38	1,00	76,3	77,8	3,11	0,0839	0
MEDIANA	9,57	3,00	112	112	4,37	0,159	0
MAX	13,2	5,00	181	183	8,27	0,223	0
MEDIA GEOM	9,60	NA	112	113	NA	NA	NA

NA = no aplicable.

Tabla 26.4:

Resultados Estadísticos de la Métrica Farmacocinética de la Oxicodona:

Biodisponibilidad Comprimidos de los Ejemplos 7.1 a 7.3 con respecto a OxyContin® de 10 mg En el estado de alimentación (Población: Análisis Completo)

Comparación (Prueba vs. Ref.)	Cmáx		AU Ct	
	Relación de las medias de LS (prueba/referencia) ^a	intervalo de confianza del 90% ^b	Relación de las medias de LS (prueba/referencia) ^a	Intervalo de confianza del 90% ^b
1A vs. OC	67,5	[47,84, 95,16]	62,6	[39,30, 99,83]
1B vs. OC	108,0	[76,59, 152,33]	92,9	[58,31, 148,14]
1C vs. OC	129,0	[91,54, 182,07]	97,0	[60,83, 154,52]

5

10

^a Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas al transformar de nuevo a escala lineal las medias en ln, es decir, medias geométricas; Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresado como un porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a escala lineal (prueba = Tratamiento 1A, 1B, 1C; referencia = Tratamiento OC); ^b intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

Tabla 26.5:

Resultados Estadísticos de la Métrica Farmacocinética de la Oxicodona:

15

Biodisponibilidad Comprimidos de los ejemplos 7.1 a 7.3 Con respecto a OxyContin® de 10 mg En el Estado de Ayuno (Población: Análisis Completo)

Comparación (Prueba vs. Ref.)	Cmáx		AU Ct	
	Relación de las medias de LS (prueba/referencia) ^a	Intervalo de Confianza del 90% ^b	Relación de las medias de LS (prueba/referencia) ^a	Intervalo de Confianza del 90% ^b
1A vs. OC	89,5	[82,76, 96,89]	97,0	[92,26, 102,79]
1B vs. OC	99,0	[91,33, 107,30]	101,0	[95,42, 106,57]
1C vs. OC	133,0	[123,23, 143,86]	96,4	[91,43, 101,68]

20

^aMedia de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas transformando de nuevo a la escala lineal las medias en ln, es decir, medias geométricas; Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresada como un porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a escala lineal (prueba = Tratamiento 1A, 1B, 1C; referencia = Tratamiento OC); ^b intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

EJEMPLO 27

En el Ejemplo 27, los comprimidos de HCl de oxicodona del Ejemplo 7.2, y los Ejemplos 14.2 a 14.5 que contienen 10, 15, 20, 30, y 40 mg de HCl de oxicodona, respectivamente, fueron sometidos a una variedad de pruebas de resistencia a la manipulación indebida, usando fuerza mecánica y extracción química para evaluar su resistencia a la manipulación indebida física y química.

5

Los resultados de la prueba se compararon con los datos de control, definido como Ingrediente Farmacéutico Activo (API) liberado para comprimidos intactos de la disolución *in vitro* en Fluido Gástrico Simulado sin enzima (SGF) durante 45 minutos. Esta comparación se eligió como un punto de referencia para aproximar la cantidad de API presente en el cuerpo (después de 45 min) cuando el producto se toma según lo prescrito. Los resultados disponibles para la formulación actual de marca, OxyContinTM, también se muestran con fines comparativos.

10

Se elaboraron cinco potencias de comprimidos (10, 15, 20, 30 y 40 mg de HCl de oxicodona, que se corresponde con el Ejemplo 7.2, y los Ejemplos 14.2 a 14.5). Todas las potencias de comprimidos tienen aproximadamente el mismo tamaño y peso, por lo tanto, todos los exámenes se realizaron en las potencias agrupadas de comprimidos con el API más bajo a la relación de excipiente (10 mg, Ejemplo 7.2) y el API más alto a la relación de excipiente (40 mg, Ejemplo 14.5). Además, las pruebas del nivel 1 se realizaron en las potencias de comprimido intermedio (15, 20 y 30 mg, Ejemplos 14.2, 14.3 y 14.4) para evaluar la resistencia a la manipulación indebida física, y posterior extracción química, cuando se utiliza un mortero y su mano correspondiente. No se realizaron exámenes adicionales en estos comprimidos, ya que los niveles más altos de los exámenes emplean un molinillo de café que dio como resultado distribuciones similares de tamaño de las partículas y una cantidad similar de API extraído para los comprimidos agrupados molidos (Ejemplos 7.2 y 14.5).

15

Las técnicas experimentales utilizadas para estas pruebas se diseñaron para proporcionar procedimientos para simular y evaluar los métodos comunes de abuso. Cuatro niveles de resistencia a la manipulación indebida se definieron ampliamente para proporcionar una aproximación del nivel relativo de la resistencia a la manipulación indebida. Se consideraron varios enfoques para la manipulación indebida; estos incluyeron la fuerza mecánica (aplicada para dañar el producto del fármaco), disponibilidad y toxicidad de los disolventes de extracción, duración de la extracción y tratamiento térmico. Cada nivel más alto de resistencia a la manipulación indebida representa un aumento en el grado de dificultad necesaria para manipular de forma indebida con éxito un producto farmacológico. Las definiciones de los niveles de la resistencia a la manipulación indebida, incluyendo los ejemplos de equipos y reactivos se muestran en la Tabla 27.1.

25

Tabla 27.1: Definiciones y Ejemplos de las Pruebas

Nivel	Definición	Grado de Dificultad	Ejemplos de Equipos	Ejemplos de Reactivos
0	Se puede abusar directamente del mismo sin preparación	Insignificante	N/A	Ninguno
1	Se abusa fácilmente del mismo a través de una variedad de medios sin reactivo o con un reactivo que se puede obtener fácilmente.	Mínimo	Herramienta para aplastarlos (martillo, zapato, aplastador de píldoras, etc.)	agua, alcoholes destilados (vodka, ginebra, etc.), vinagre, bicarbonato sódico, aceite para cocinar
	Los reactivos son ingeribles directamente y el tiempo de extracción es menor			
2	Se abusa fácilmente del mismo con una preparación adicional que requiere cierta planificación	Moderado	Herramientas para la preparación IV, herramienta para moler (molinillo de café, mezclador), horno microondas	etanol 100% (alcohol de grano, Everclear) soluciones ácidas y básicas fuertes
	Los reactivos son directamente ingeribles, aunque más dañinos, el tiempo de extracción es menor, y se aplica tratamiento térmico			
3	La preparación para su abuso requiere conocimientos de química farmacológica, incluye reactivos disponibles con menor facilidad, puede requerir herramientas industriales, involucra procesos complejos (por ejemplo, extracción en dos	Sustancial	Molino de Impacto (por ejemplo, Fitzmill)	Además de los disolventes previamente enumerados: metanol, éter, isopropanol, acetona, acetato

fases)	de etilo
Algunos reactivos son dañinos y no ingeribles directamente, aumentan el tiempo y la temperatura de extracción	

Resultados de las pruebas

Datos de Control ("tomados según se prescribe") y límites de especificación

5 Las pruebas de disolución en los comprimidos intactos del Ejemplo 7.2, y los Ejemplos 14.2 a 14.5 se realizaron *in vitro* usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C. Las muestras se tomaron a los 45 minutos de disolución y se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa. En la Tabla 27.2 se presentan los resultados promedios de un análisis por triplicado y en comparación con datos equivalentes para comprimidos de OxyContin™ de 10 mg.

Tabla 27.2: Resultados de Control - % de API Liberado a los 45 minutos

Preparación de la Muestra	% de HCl de oxicodona ¹ liberado a los 45 minutos					
	OxyContin™ de 10 mg	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.2 (15 mg)	Ej. 14.3 (20 mg)	Ej. 14.4 (30 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Ninguna (comprimidos intactos)	34	19	20	20	18	19

10

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta

15 Además, la Tabla 27.3 contiene los límites de especificación de disolución de la hora uno para cada uno de los comprimidos estudiados. Esto ilustra el intervalo de liberación de fármaco aceptable en la hora uno para todas las formulaciones sometidas a prueba en este estudio. Se debe destacar que el límite superior aceptable para la liberación *in vitro* de una hora de HCl de oxicodona a partir de comprimidos de OxyContin de 10 mg es 49%.

Tabla 27.3: Límites de Especificación de la Disolución (% Liberado)

Producto	Límite de Especificación de 1 Hr
Ejemplo 7.2	15-35
Ejemplo 14.2	15-35
Ejemplo 14.3	15-35
Ejemplo 14.4	15-35
Ejemplo 14.5	15-35
OxyContin™ de 10 mg	29-49

Pruebas del Nivel 1

20 Las pruebas del nivel uno incluyeron aplastamiento con un mortero y su mano correspondiente, y una simple extracción.

Resultados del Nivel 1 - Aplastamiento

Después del aplastamiento con mortero y su mano correspondiente, se realizaron por triplicado pruebas de disolución in vitro para cada producto usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, según se describió anteriormente para los datos de control. Los comprimidos del Ejemplo 7.2 no se pudieron aplastar con un mortero y su mano correspondiente y, por lo tanto, la liberación del API no se incrementó significativamente en comparación con los resultados de control. A pesar de resultar difícil, los comprimidos de los Ejemplos 14.2 a 14.5 (comprimidos de 15, 20, 30 y 40 mg) se pudieron romper en grandes trozos usando un mortero y su mano correspondiente y produciendo poco o nada de polvo. Esta reducción del tamaño de las partículas dio como resultado una liberación más alta del API; sin embargo, el hinchamiento de la matriz del comprimido, cuando se disuelve en SGF, proporciona protección contra la absorción rápida de la dosis ya que, después de 45 minutos, se liberó una cantidad menor que la mitad del API. Los comprimidos de OxyContin™ se redujeron fácilmente a polvo usando un mortero y su mano correspondiente lo cual dio como resultado la liberación de la mayoría del API. La Figura 40 contiene imágenes representativas de comprimidos aplastados. La Tabla 27.4 contiene los resultados promedios para el porcentaje de API liberado después del aplastamiento.

15

Tabla 27.4: Resultados del Aplastamiento - % de API Liberado a los 45 Minutos

Preparación de la Muestra	% de HCl de oxicodona ¹ liberado a los 45 min.					
	OxyContin™ De 10 mg	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.2 (15 mg)	Ej. 14.3 (20 mg)	Ej. 14.4 (30 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Comprimidos aplastados	92	20	41	44	42	43
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	20	20	18	19

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta

Adicionalmente, los comprimidos del Ejemplo 14.5 no pudieron aplastarse entre dos cucharas demostrando que las herramientas adicionales necesitarían emplearse para aplastar los comprimidos. En cambio, los comprimidos de OxyContin™ fueron aplastados fácilmente entre dos cucharas.

20

Resultados del Nivel 1—Extracción Simple

Los comprimidos del Ejemplo 7.2 y los Ejemplos 14.2 a 14.5 se aplastaron con un mortero y su mano correspondiente, y se agitó vigorosamente en un agitador de acción mecánica, sobre un ángulo de 10°, durante 15 minutos en varios disolventes a temperatura ambiente. Como se estableció anteriormente, los comprimidos del Ejemplo 7.2 no se vieron afectados por el aplastamiento con un mortero y su mano correspondiente, y por lo tanto, las cantidades de la extracción no aumentaron. Los comprimidos de los Ejemplos 14.2 a 14.5 se aplastaron usando un mortero y su mano correspondiente antes de la extracción. Debido al hinchamiento de la matriz del comprimido en los disolventes sometidos a prueba, los comprimidos aplastados siguieron siendo resistentes a la absorción rápida completa de la dosis, mientras que los comprimidos de OxyContin™ liberaron casi todo el API. La Tabla 27.5 contiene la cantidad promedio de API liberado en cada disolvente.

25

30

Tabla 27.5: Resultados de la Extracción Simple - % de API Liberado a los 15 Minutos

Comprimidos aplastados en Disolvente de Extracción	OxyContin TM (10 mg)	% de HCl de oxicodona ¹ liberado					
		Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.2 (15 mg)	Ej. 14.3 (20 mg)	Ej. 14.4 (30 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)	
Agua	92	8	32	30	28	51	
40% de EtOH (v/v)	101	5	24	18	22	40	
Vinagre	102	11	28	35	41	54	
Aceite de Cocina	79	0	2	1	2	6	
Solución de bicarbonato sódico 0,026M	95	6	26	25	29	50	
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	20	20	18	19	

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta

Pruebas del Nivel 2

5 Las pruebas del nivel dos incluyeron molienda, preparación intravenosa (IV) simulada, tratamiento térmico y extracción.

Resultados del Nivel 2 - Molienda

10 Los comprimidos del Ejemplo 7.2 y Ejemplo 14.5 se trituraron en un molinillo de café Cuisanart® con hojas de acero inoxidable (modelo DCG-12BC) durante 1 minuto. Se determinó que la salida de energía del molinillo de café (1 minuto) era 10,5 kJ. Por triplicado, se retiró material equivalente a una unidad de dosificación y el mismo se analizó mediante pruebas de disolución usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, según se describió anteriormente para los datos de control. Después de un minuto, los comprimidos del Ejemplo 7.2 y del Ejemplo 14.5 se molieron en distribuciones similares del tamaño de las partículas lo cual dio como resultado que ambas potencias del comprimido liberaran aproximadamente la mitad del API. Los comprimidos de OxyContinTM se molieron en una mezcla de trozos más grandes y algo de polvo que dio como resultado una liberación casi completa del API. La Tabla 27.6 contiene la cantidad promedio de API liberado de los comprimidos molidos. Como se mencionó anteriormente, los comprimidos triturados d el Ejemplo 7.2 y 14.5 se hinchan y se vuelven gelatinosos. Este fenómeno proporciona protección contra la absorción rápida de la dosis. La Figura 41 contiene imágenes representativas de comprimidos molidos antes y después de la disolución.

Tabla 27.6: Resultados de la Molienda - % de API Liberado a los 45 Minutos

Preparación de la Muestra	% de HCl de oxicodona¹ liberado		
	OxyContin (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Comprimidos Molidos	93	47	52
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	19

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta

Velocidad Relativa de Disolución In Vitro

5 Para evaluar la velocidad relativa de liberación del API, las muestras de disolución se recogieron cada cinco minutos desde $t = 0$ a $t = 40$ minutos para los comprimidos molidos del Ej. 7.2 (molinillo de café) y los comprimidos aplastados de OxyContinTM de 10 mg (mortero y su mano correspondiente). El comprimido OxyContinTM es más fácilmente y efectivo de aplastar usando un mortero y su mano correspondiente. A pesar de que aproximadamente la mitad del API es liberado desde los comprimidos molidos del Ejemplo 7.2 durante 45 minutos, es liberado a una velocidad gradual que es característico de un producto liberado y controlado. No se observa absorción rápida de la dosis. En cambio, la disolución de los comprimidos molidos de OxyContinTM dio como resultado una absorción rápida completa de la dosis en 10 minutos. Esto se ilustra en la Figura 42.

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

Resultados del Nivel 2– Preparación Intravenosa Simulada

Los comprimidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 fueron molidos en el molinillo de café (según se describió anteriormente) y se colocaron en una cuchara. Los comprimidos de OxyContin™ de 10 mg fueron aplastados entre dos cucharas. Se adicionaron dos mililitros de agua a cada cuchara para extraer o disolver el producto del fármaco. Los comprimidos molidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 se volvieron viscosos después que se adicionara agua, que dio como resultado una cantidad pequeña (< 0,3 ml) del líquido que puede ser sacado con una jeringa de insulina y ser analizada para el contenido de API. Se recuperó muy poco del API. Se recuperó aproximadamente un milímetro con la mitad del API de los comprimidos aplastados de OxyContin de 10 mg. La Tabla 27.8 contiene los resultados de preparación intravenosa simulada.

10

Tabla 27.8: Resultados IV Simulados - % de API Liberado

Preparación de la Muestra	% de HCl de oxicodona¹ liberado		
	OxyContin™ (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Prep. IV simulada	49	1	4
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	19

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta

Resultados del Nivel 2– Tratamiento Térmico

El tratamiento térmico se intentó en el microondas, aunque, la prueba no resultó satisfactoria en pequeños volúmenes de agua. Entre 10 y 20 ml de agua hirviendo no sirvieron para contener el material del comprimido molido de los Ejemplos 7.2 y 14.5, por lo tanto, la cantidad de agua se aumentó a 100 ml. Después de 3 minutos en potencia alta en un horno microondas de 800 Vatios (GE Modelo JE835), el líquido restante se analizó en relación con el contenido de API. Adicionalmente, se evaluó la extracción en una pequeña cantidad de agua hirviendo al adicionar 10 ml de agua hirviendo a un vial que contenía un comprimido molido. El vial se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Según se muestra en la Tabla 27.9, después de aplicar el tratamiento térmico, el comprimido molido conservó propiedades de liberación controlada que evitaron la absorción rápida de la dosis. El experimento en microondas no se realizó en los comprimidos aplastados de OxyContin. Sin embargo, se muestran datos de comparación del experimento con agua hirviendo.

Tabla 27.9: Resultados del Tratamiento Térmico - % de API Liberado

Preparación de la Muestra	% de HCl de oxicodona¹ liberado		
	OxyContin (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Comprimidos molidos en 100 ml de agua caliente (3 min en microondas)	N/A	44	52
Comprimidos molidos en 10 ml de agua caliente (15 minutos de agitación)	89	58	61
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	19

25

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta

Resultados del Nivel 2 – Extracción

Los comprimidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 se molieron en un molinillo de café (según el método descrito anteriormente) y posteriormente agitados durante 15 minutos en varios disolventes a temperatura ambiente. Los comprimidos de OxyContin™ se aplastaron usando un mortero y su mano correspondiente. La Tabla 27.10 contiene la cantidad promedio de API liberada en cada disolvente. Los comprimidos molidos siguieron siendo resistentes a la absorción rápida exhaustiva de la dosis en una variedad de disolventes.

Tabla 27.10: Resultados de la Extracción - % de API Liberado a los 15 Minutos

Comprimidos Molidos con Disolvente de Extracción	% de HCl de oxicodona ¹ liberado		
	OxyContin (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
EtOH 100%	96	53	48
HCl 0,1N	97	45	51
NaOH 0,2N	16	27	17
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	19

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta

Pruebas del Nivel 3

Las pruebas del nivel 3 incluyeron la extracción durante 60 minutos a Temperatura Ambiente (RT) y 50°C.

Resultados del Nivel 3 – Extracción Avanzada (RT, 50°C)

Los comprimidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 se molieron en un molinillo de café (según el método descrito anteriormente) y posteriormente agitado vigorosamente durante 60 minutos en varios disolventes a temperatura ambiente. Adicionalmente, los comprimidos molidos se extrajeron en varios disolventes mantenidos a 50°C durante 60 minutos usando un baño de agua caliente. Se colocaron barras agitadoras en cada vial para agitar el líquido. Después de una hora de extracción, los comprimidos triturados conservaban algo de las propiedades de liberación controlada que proporcionaban protección contra la absorción rápida completa de la dosis. La extracción a temperaturas elevadas no es significativamente más efectiva debido a la solubilidad aumentada de la matriz del comprimido a temperaturas altas en la mayoría de los disolventes probados. En la Tabla 27.11, las cantidades liberadas para los comprimidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 se comparan con la extracción de 15 minutos para los comprimidos aplastados de OxyContin™ de 10 mg.

Tabla 27.11: Resultados de la Extracción Avanzada - % de API Liberado a los 60 Minutos

Comprimidos Molidos con Disolvente de Extracción	% de Oxicodona ¹ Liberado (RT)			% de Oxicodona ¹ Liberado (50°C)		
	*OxyContin (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)	*OxyContin de 10 mg	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Etanol 40% (v/v)	101	55	56	N/A	61	65
Etanol 100%	96	66	61		78	67
Aceite de cocina	79	2	4		7	4
HCl 0,1N	97	58	62		62	69
NaOH 0,2N	16	38	35		41	17

Isopropanol 70% (v/v)	97	48	35		49	69
Acetona	60	37	38		N/A	N/A
Metanol	92	71	82		72	61
Acetato de etilo	83	25	5		39	30
Éster	78	10	2		N/A	N/A
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	19	34	19	19

¹ con respecto a lo declarado en la etiqueta; *Datos de OxyContin aplastado a 15 min con fines comparativos

EJEMPLO 28

5 En el Ejemplo 28, se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, unicéntrico, monodosis, de dos tratamientos, de dos períodos, cruzado de dos vías en sujetos humanos sanos, para evaluar la bioequivalencia de la formulación de HCl de oxicodona (10 mg) del Ejemplo 14.1 en relación con la formulación de OxyContin® comercial (10 mg) en un estado de alimentación.

Los tratamientos de estudio fueron los siguientes:

Tratamiento de Prueba: 1x comprimido del Ejemplo 14.1 (HCl de oxicodona de 10 mg)

10 **Tratamiento de Referencia:** 1x comprimido de OxyContin® de 10 mg

Cada uno de los tratamientos se administró oralmente con 8 onzas (240 mL) de agua como una dosis única en el estado de alimentación.

Debido a que este estudio se realizó en sujetos humanos sanos, el antagonista opioide de clorhidrato de naltrexona se administró para minimizar los acontecimientos adversos relacionados con opioide.

15 Selección de sujetos

Los procedimientos de selección se realizaron según se describió para el Ejemplo 26.

20 Los sujetos que cumplen con los criterios de inclusión según se describió para el Ejemplo 26 se incluyeron en el estudio. Los potenciales sujetos se excluyeron del estudio de acuerdo a los criterios de exclusión según se describió para el Ejemplo 26, excepto que el ítem 11 de los criterios de exclusión para este estudio se refiere a la "negativa de abstenerse de comida durante 4 horas después de la administración de los fármacos de estudio y abstenerse completamente de la cafeína o xantina durante cada aislamiento".

En el estudio se aleatorizaron los sujetos que cumplían con todos los criterios de inclusión y con ninguno de los criterios de exclusión. Se anticipó que aproximadamente 84 sujetos serían aleatorizados, con un objetivo de aproximadamente 76 sujetos para completar el estudio.

25 Procedimientos de Registro

Los procedimientos de registro realizados en el día -1 del período 1 y en el registro para cada período se realizaron según se describió en el Ejemplo 26. Las muestras de laboratorio (hematología, bioquímico, y urinanálisis) antes de la dosis (solo Día -1, Período 1) se recogieron después de que se midieron los signos vitales y SPO2 seguido del ayuno por la noche (10 horas).

30 Antes de la primera dosis en el Período 1, los sujetos se aleatorizaron a una secuencia de tratamientos de acuerdo con el programa de asignación aleatoria (RAS) según se describe en el Ejemplo 26. Las secuencias de tratamientos para este estudio se muestran en la Tabla 28.1.

Tabla 28.1

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2
	Tratamiento	
1	1x de OxyContin® de 10 mg	1x Ejemplo 14.1
2	1x Ejemplo 14.1	1x de OxyContin® de 10 mg

Procedimientos de estudio

El estudio incluyó dos períodos de estudio, cada uno con una administración monodosis. Hubo un periodo lavado de al menos seis días entre las administraciones de dosis en cada período de estudio. Durante cada período, los sujetos de recluyeron en el sitio de estudio desde el día antes de la administración de los fármacos de estudio hasta 48 horas después de la administración de los fármacos de estudio, y los sujetos volvieron al sitio del estudio para procedimientos de 72 horas.

En cada período de estudio, seguido de un ayuno de 10 horas por la noche, los sujetos se alimentaron con una comida estándar (FDA desayuno alto en grasas) 30 minutos antes de la administración de o la formulación del Ejemplo 14.1 ó los comprimidos de OxyContin® de 10 mg con 240 mL de agua. No se permitieron alimentos durante por lo menos 4 horas después de la dosis.

Los sujetos recibieron comprimidos de HCl de naltrexona de 25 mg a -12, 0, y 12 horas con respecto a la formulación del Ejemplo 14.1 ó administración de dosis de OxyContin®.

Los sujetos estaban de pie o sentados en posición erguida mientras recibían sus dosis de la formulación del Ejemplo 14.1 u OxyContin®. Los sujetos permanecieron en una posición erguida durante un mínimo de 4 horas.

No se requirió ayunar para los días en el estudio sin administración de dosis.

Durante el estudio, se registraron los acontecimientos adversos y la medicación concomitante y se monitorizaron los signos vitales (incluyendo la presión sanguínea, temperatura corporal, frecuencia de pulso, y frecuencia respiratoria) y SPO₂.

Las muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de oxicodona se obtuvieron para cada sujeto antes de la dosis y a 0,5; 1, 1,5; 2, 2,5; 3, 3,5; 4, 4,5; 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, y 72 horas después de la dosis para cada período.

Para cada muestra, se tomaron 6 mL de sangre venosa por un catéter permanente y/o venopunción directa en tubos que contienen anticoagulante K2EDTA. Las concentraciones plasmáticas de oxicodona se cuantificaron por el método de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tandem validada.

Los procedimientos de finalización del estudio se realizaron según se describe en el Ejemplo 26.

Los resultados de estudio se muestran en la Tabla e 28.2.

Tabla 28.2:

Resultados Estadísticos de la Métrica Farmacocinética de la Oxicodona: Biodisponibilidad Formulación del Ejemplo 14.1 con respecto a OxyContin® de 10 mg en el Estado de Alimentación (Población: Análisis Completo)

Métrica	Media de LS ^a				Prueba/Referencia ^c	Intervalo de Confianza del 90% ^d
	N	(Prueba) ^b	N	(Referencia) ^b		
C _{máx} (ng/mL)	79	13,9	81	13,3	105	(101,06; 108,51)
AUC _t (ng*hr/mL)	79	138	81	145	95,7	(93,85; 97,68)
AUC _{inf} (ng*hr/mL)	79	139	81	146	95,6	(93,73; 97,53)

^a Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas al transformar de nuevo a la escala lineal las medias en ln, es decir, medias geométricas.

^b Prueba = comprimido del Ejemplo 14.1; Referencia = comprimido de OxyContin® de 10 mg

^c Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresada como un porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a la escala lineal

^d intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

Los resultados muestran que los comprimidos del Ejemplo 14.1 son bioequivalentes a los comprimidos de OxyContin® de 10 mg en el estado de alimentación.

EJEMPLO 29

En el Ejemplo 29, se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, unicéntrico, monodosis, con dos tratamientos, de dos períodos, cruzado de dos vías en sujetos humanos sanos para evaluar la bioequivalencia de la formulación de HCl de oxicodona (10 mg) del Ejemplo 14.1 en relación con la formulación de OxyContin® comercial (10 mg) en el estado de alimentación.

Los tratamientos del estudio fueron los siguientes:

Tratamiento de prueba: 1x comprimido del Ejemplo 14.1 (HCl de oxicodona de 10 mg)

Tratamiento de referencia: 1x comprimido de OxyContin® de 10 mg

Cada uno de los tratamientos se administró oralmente con 8 onzas (240 mL) de agua como una dosis única en el estado de ayuno.

Debido a que el estudio se realizó en sujetos humanos sanos, se administró el antagonista opioide clorhidrato de naltrexona para minimizar los acontecimientos adversos relacionados con opioides.

20 Selección de sujetos

Los procedimientos de selección se realizaron según se describe en el Ejemplo 26.

Los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión según se describe en el Ejemplo 26, se excluyeron del estudio. Los potenciales sujetos se excluyeron del estudio de acuerdo a los criterios de exclusión según se describe en el Ejemplo 26.

En el estudio se aleatorizaron los sujetos que cumplían con todos los criterios de inclusión y con ninguno de los criterios de exclusión. Se anticipó que aproximadamente 84 sujetos serían aleatorizados, con un objetivo aproximado de 76 sujetos para completar el estudio.

Procedimientos de registro

Los procedimientos de check-in realizados en el día -1 del período 1, y en el registro para cada período se realizaron según se describe en el Ejemplo 26. Las muestras de laboratorio (hematología, bioquímica y urinálisis) antes de la dosis (Día -1, Período 1 solamente), se recogieron después de medir los signos vitales y SPO₂ después de un ayuno en la noche (10 horas).

Antes de la primera dosis en el Período 1, los sujetos fueron aleatorizados a una secuencia de tratamiento de acuerdo al programa de asignación aleatoria (RAS), según se describe para el Ejemplo 26. Las secuencias de tratamiento para este estudio se muestran en la Tabla 29.1.

Tabla 29.1

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2
	Tratamiento	
1	1x OxyContin® 10 mg	1x Ejemplo 14.1
2	1x Ejemplo 14.1	1x OxyContin® 10 mg

Procedimientos del Estudio

El estudio incluyó dos períodos de estudio, cada uno con una administración de una dosis única. Hubo un periodo de *lavado* de al menos seis días entre las administraciones de las dosis en cada periodo de estudio. Durante 5 cada periodo, los sujetos fueron recluidos al sitio de estudio desde el día antes de la administración de los fármacos del estudio hasta 48 horas después de la administración de los fármacos del estudio, y volvieron al sitio de estudio para los procedimientos de las 72 horas.

En cada periodo de estudio, a los sujetos se les administró la formulación del Ejemplo 14.1 ó comprimidos de 10 mg de OxyContin® con 240 mL de agua, seguido de un ayuno de 10 horas durante la noche. Los sujetos continuaron 10 el ayuno de alimentos durante por lo menos 4 horas después de la dosis.

Los sujetos recibieron comprimidos de 125 mg de HCl de naltrexona a -12, 0 y 12 horas con respecto a la dosis de formulación del Ejemplo 14.1 u OxyContin®.

Los sujetos estaban de pie o sentados en posición erguida mientras recibían la dosis de la formulación del Ejemplo 14.1 u OxyContin®. Los sujetos permanecieron en posición erguida durante un mínimo de 4 horas.

15 El muestreo de laboratorio clínico (Día -1) fue precedido por un ayuno (es decir, al menos 10 horas) de alimentos (no incluyendo el agua). No se requirió de ayuno para los días de estudio sin dosis.

Durante el estudio, se registraron los acontecimientos adversos y la medicación concomitante, y se monitorizaron los signos vitales (incluyendo presión arterial, temperatura corporal, frecuencia de pulso y frecuencia respiratoria) y SPO₂.

20 Las muestras sanguíneas para determinar las concentraciones plasmáticas de oxicodona se obtuvieron para cada sujetos antes de la dosis y a 0,5; 1; 1.5; 2; 2.5; 3; 3.5; 4; 4.5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48; y 72 horas posteriores a la dosis para cada periodo.

25 Para cada muestra, se recogieron 6 mL de sangre venoso vía catéter permanente y/o venopunción directa en tubos con anticoagulante K₂EDTA. Las concentraciones plasmáticas de oxicodona se cuantificaron mediante un método de cromatografía líquida validada por espectrometría de masas en tandem.

Los procedimientos para completar el estudio se realizaron según se describe para el Ejemplo 26.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 29.2

Tabla 29.2

Resultados Estadísticos de la Métrica de la Farmacocinética de la Oxicodona:

30 Biodisponibilidad de la Formulación del Ejemplo 14.1 con respecto al OxyContin® de 10 mg en Estado de Ayuno (Población: Análisis Completo)

Métrica	Media de LS^a				Prueba/Referencia^c	Intervalo de Confianza del 90%^d
	N	(Prueba)^b	N	(Referencia)^b		
C _{max} (ng/mL)	81	9,36	81	9,15	102	(99,35, 105,42)
AUC _t (ng*hr/mL)	81	107	81	109	98,3	(95,20, 101,48)
AUC _{inf} (ng*hr/mL)	81	108	81	110	98,0	(94,94, 101,19)

^a Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas al transformar las medias en ln de nuevo a la escala lineal, es decir, medias geométricas.

^b Prueba = Comprimido del Ejemplo 14.1; Referencia = Comprimido de 10 mg de OxyContin®.

^c Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresada como un porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a escala lineal.

^d Intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

Los resultados muestran que los comprimidos del Ejemplo 14.1 son bioequivalentes a los comprimidos de 10 mg de OxyContin® en el estado de ayuno.

10

EJEMPLO 30

En el Ejemplo 30, se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, unicéntrico, monodosis, de dos tratamientos, de dos períodos, cruzado de dos vías en sujetos humanos sanos, para evaluar la bioequivalencia de la formulación de HCl de oxicodona (40 mg) del Ejemplo 14.5, con respecto a la formulación de OxyContin® (40 mg) comercial en estado de alimentación.

15

Los tratamientos del estudio fueron los siguientes:

Tratamiento de prueba: 1x comprimido (40 mg de HCl de oxicodona) del Ejemplo 14.5

Tratamiento de referencia: 1x comprimido de 40 mg de OxyContin®

Cada uno de los tratamientos se administró oralmente con 8 oz. (240 mL) de agua como una dosis única en estado de alimentación.

20

Como este estudio se realizó con sujetos humanos sanos, el clorhidrato de naltrexona antagonista del opioide se administró para minimizar los acontecimientos adversos relacionados con el opioide.

Selección de sujetos

Los procedimientos de selección se realizaron según se describe para el Ejemplo 26.

25

Los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión, según se describe para el Ejemplo 26, fueron incluidos en el estudio. Los sujetos potenciales fueron excluidos del estudio de acuerdo con los criterios de exclusión, según se describe para el Ejemplo 26, excepto que el ítem 11 de los criterios de exclusión para este estudio se refiere a "negación de abstenerse de alimentación durante 4 horas después de la administración de los fármacos del estudio, y de abstenerse completamente de cafeína o xantina durante cada reclusión".

30

En el estudio se aleatorizaron los sujetos que cumplían con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se anticipó que aproximadamente 84 sujetos serían aleatorizados, con un objetivo aproximado de 76 sujetos para completar el estudio.

Procedimientos de registro

35

Los procedimientos de registro se realizaron en el día -1 del período 1 y en el registro para cada período, según se describe en el Ejemplo 26. Las muestras de laboratorio (hematología, bioquímica y urinálisis) antes de la dosis (Día -1, Período 1 solamente) se recogieron después de medir los signos vitales y SPO₂ después de un ayuno de un mínimo de 4 horas.

Antes de la primera dosis en el Período 1, los sujetos fueron aleatorizados para una secuencia de tratamiento de acuerdo con el programa de asignación aleatoria (RAS), según se describe para el Ejemplo 26. Las secuencias de tratamiento para este estudio se muestran en la Tabla 30.1.

Tabla 30.1

Seuencia	Periodo 1	Periodo 2
	Tratamiento	
1	1x OxyContin® 40 mg	1x Ejemplo 14.5
2	1x Ejemplo 14.5	1x OxyContin® 40 mg

Procedimientos del Estudio

Este estudio incluyó dos períodos de estudio, cada uno con una administración monodosis. Hubo un periodo de lavado de al menos seis días entre las administraciones de las dosis en cada periodo de estudio. Durante cada periodo, los sujetos fueron recluidos al sitio de estudio desde el día antes de la administración de los fármacos del estudio durante 48 horas seguido de la administración de los fármacos del estudio, y los sujetos volvieron al sitio de estudio para procedimientos de 72 horas.

En cada periodo de estudio, después de un ayuno de 10 horas por la noche, los sujetos fueron alimentado con una comida estándar (desayuno de FDA alto en grasas) 30 minutos antes de la administración, ya sea de la formulación del Ejemplo 14.5 ó comprimidos de 40 mg de OxyContin® con 240 mL de agua. No se permitió ninguna comida durante por lo menos 4 horas después de la dosis.

Los sujetos recibieron comprimidos de 50 mg de HCl de naltrexona a las -12, 0, 12, 24 y 36 horas con respecto a la formulación del Ejemplo 14.5 dosis de OxyContin®.

Los sujetos estaban de pie o sentados en posición erguida mientras recibían la dosis de formulación del Ejemplo 14.5 u OxyContin®. Los sujetos permanecieron in posición erguida durante un mínimo de 4 horas.

15 No se requirió ayuno para los días sin dosis.

Durante el estudio, se registraron los acontecimientos adversos y la medicación concomitante, y se monitorizaron los signos vitales (incluyendo presión arterial, temperatura corporal, frecuencia de pulso y frecuencia respiratoria) y SPO₂.

20 Las muestras sanguíneas para determinar las concentraciones plasmáticas de oxicodona se obtuvieron para cada sujeto en la dosis previa y a las 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48; y 72 horas posteriores a la dosis para cada periodo.

Para cada muestra, se recogieron 6 mL de sangre venosa vía catéter permanente y/o venopunción directa en tubos con anticoagulante K₂EDTA. Las concentraciones plasmáticas de oxicodona se cuantificaron mediante un método de cromatografía líquida validada por espectrometría de masas en tandem.

25 Los procedimientos para completar el estudio se realizaron según se describe para el Ejemplo 26.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 30.2.

Tabla 30.2

Resultados Estadísticos de la Métrica Farmacocinética de la Oxicodona:

Biodisponibilidad de la Formulación del Ejemplo 14.5 con respecto a OxyContin® de 40 mg en Estado de Alimentación
(Población: Análisis Completo)

Metrica	Media de LS^a				Prueba/ Referencia^c	Intervalo de 90% de confianza^d
	N	(Prueba)^b	N	(Referencia)^b		
C _{max} (ng/mL)	76	59,8	80	59,9	99,9	(95,40, 104,52)
AUC _t (ng*hr/mL)	76	514	80	556	92,5	(90,01, 94,99)
AUC _{inf} (ng*hr/mL)	76	516	80	558	92,4	(90,00, 94,96)

5

^a Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas al transformar de nuevo a la escala lineal las medias en ln, es decir, medias geométricas.

^b Prueba = Comprimido del Ejemplo 14.5; Referencia = Comprimido de 40 mg OxyContin®.

^c Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresada como un porcentaje). Relación transformada por el ln, transformada de nuevo a escala lineal.
10

^d Intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

Los resultados muestran que los comprimidos del Ejemplo 14.5 son bioequivalentes a comprimidos de 40 mg de OxyContin® en estado de alimentación.

15

EJEMPLO 31

En el Ejemplo 31, se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, unicéntrico, monodosis, de dos tratamientos, de dos períodos, cruzado de dos vías en sujetos humanos sanos, para evaluar la bioequivalencia de la formulación de HCl de oxicodona (40 mg) relativa a la formulación comercial de OxyContin® (40 mg) en estado de ayuno.

20

Los tratamientos del estudio fueron los siguientes:

Tratamiento de prueba: 1x comprimido (40 mg de HCl de oxicodona) del Ejemplo 14.5

Tratamiento de referencia: 1x comprimido de 40 mg de OxyContin®

Cada tratamiento se administró oralmente con 8 oz. (240 mL) de agua como una dosis única en ayuno.

25

Como este estudio se realizó en sujetos humanos sanos, el clorhidrato de naltrexona antagonista de opioide se administró para minimizar los acontecimientos adversos relacionados con opioides.

Selección de sujetos

Los procedimientos de selección se realizaron según se describe para el Ejemplo 26.

30

Los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión, según se describe para el Ejemplo 26, fueron incluidos en el estudio. Los sujetos potenciales fueron excluidos del estudio de acuerdo con los criterios de exclusión, según se describe para el Ejemplo 26.

En el estudio se aleatorizaron los sujetos que cumplían con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se anticipó que aproximadamente 84 sujetos serían aleatorizados, con un objetivo aproximado de 76 sujetos para completar el estudio.

Procedimientos de registro

Los procedimientos de registro se realizaron en el día -1 del periodo 1 y en el registro para cada periodo, según se describe en el Ejemplo 26. Las muestras de laboratorio (hematología, bioquímica y urinálisis) antes de la dosis (Día -1, Periodo 1 solamente) se recogieron después de medir los signos vitales y SPO₂ después de un ayuno de un mínimo de 4 horas.

Antes de la primera dosis en el Periodo 1, los sujetos fueron aleatorizados para una secuencia de tratamiento de acuerdo con el programa de asignación aleatoria (RAS), según se describe para el Ejemplo 26. Las secuencias de tratamiento para este estudio se muestran en la Tabla 31.1.

Tabla 31.1

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2
	Tratamiento	
1	1x OxyContin® 40 mg	1x Ejemplo 14.5
2	1x Ejemplo 14.5	1x OxyContin® 40 mg

10 Procedimientos del Estudio

Este estudio incluyó dos períodos de estudio, cada uno con una administración monodosis. Hubo un periodo de *lavado* de al menos seis días entre las administraciones de las dosis en cada periodo de estudio. Durante cada periodo, los sujetos fueron recluidos al sitio de estudio desde el día antes de la administración de los fármacos del estudio durante 48 horas seguido de la administración de los fármacos del estudio, y los sujetos volvieron al sitio de estudio para procedimientos de 72 horas.

En cada periodo de estudio, después de un ayuno de 10 horas por la noche, los sujetos fueron alimentado con una comida estándar (desayuno de FDA alto en grasas) 30 minutos antes de la administración, ya sea de la formulación del Ejemplo 14.5 ó comprimidos de 40 mg de OxyContin® con 240 mL de agua. No se permitió ninguna comida durante por lo menos 4 horas después de la dosis.

20 Los sujetos recibieron comprimidos de 50 mg de HCl de naltrexona a las -12, 0, 12, 24 y 36 horas con respecto a la formulación del Ejemplo 14.5 dosis de OxyContin®.

Los sujetos estaban de pie o sentados en posición erguida mientras recibían la dosis de formulación del Ejemplo 14.5 u OxyContin®. Los sujetos permanecieron in posición erguida durante un mínimo de 4 horas.

No se requirió ayuno para los días sin dosis.

25 Durante el estudio, se registraron los acontecimientos adversos y la medicación concomitante, y se monitorizaron los signos vitales (incluyendo presión arterial, temperatura corporal, frecuencia de pulso y frecuencia respiratoria) y SPO₂.

30 Las muestras sanguíneas para determinar las concentraciones plasmáticas de oxicodona se obtuvieron para cada sujeto en la dosis previa y a las 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48; y 72 horas posteriores a la dosis para cada periodo.

Para cada muestra, se recogieron 6 mL de sangre venosa vía catéter permanente y/o venopunción directa en tubos con anticoagulante K2EDTA. Las concentraciones plasmáticas de oxicodona se cuantificaron mediante un método de cromatografía líquida validada por espectrometría de masas en tandem.

Los procedimientos para completar el estudio se realizaron según se describe para el Ejemplo 26.

35 Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 31.2.

Tabla 31.2:

Resultados Estadísticos de la Métrica de la Farmacocinética de la Oxicodona:

Biodisponibilidad de la Formulación del Ejemplo 14.5 con respecto al OxyContin® de 40 mg en Estado de Ayuno
(Población: Análisis Completo)

Métrica	Media de LS ^a				Prueba/ Referencia ^c	Intervalo de confianza del 90% ^d
	N	(Prueba) ^b	N	(Referencia) ^b		
C_{\max} (ng/mL)	85	46.1	83	47,7	96,6	(92,80, 100,56)
AUC_t (ng*hr/mL)	85	442	83	463	95.5	(92,93, 98,18)
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	85	444	82	468	94.8	(92,42, 97,24)

5 ^a Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas al transformar de nuevo a escala lineal las medias en ln, es decir, medias geométricas.

^b Prueba = Comprimido del Ejemplo 14.5; Referencia = Comprimido de 40 mg OxyContin®.

^c Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresada como un porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a escala lineal.

10 ^d Intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

Los resultados muestran que los comprimidos del Ejemplo 14.5 son bioequivalentes a los comprimidos de 40 mg de OxyContin® en el estado de ayuno.

REIVINDICACIONES

1. Forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la formulación de matriz de liberación prolongada una composición que comprende al menos:
 - 5 (1) al menos un óxido de polietileno que según mediciones reológicas tiene un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y
 - (2) al menos un agente activo seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de analgésicos opioides, en donde el analgésico opioide es oxicodona clorhidrato y la forma posológica comprende de 5 mg a 500 mg de oxicodona clorhidrato; y
 - 10 en donde la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno que según mediciones reológicas tiene un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000.
 2. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 1, en donde el analgésico opioide es oxicodona clorhidrato y la composición comprende más de un 5% (en peso) de la oxicodona clorhidrato.
 - 15 3. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 1, en donde la composición comprende 10 mg de oxicodona clorhidrato y al menos aproximadamente un 85% (en peso) de óxido de polietileno.
 4. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 1, en donde la composición comprende 15 mg o 20 mg de oxicodona clorhidrato.
 - 20 5. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la densidad de la formulación de matriz de liberación prolongada es igual a o de menos de aproximadamente 1,20 g/cm³, y es preferiblemente igual a o de menos de aproximadamente 1,19 g/cm³.
 6. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
 - 25 en donde la formulación de matriz de liberación prolongada, tras haber sido almacenada a 25°C y a una humedad relativa (RH) del 60% por espacio de al menos 1 mes, proporciona un porcentaje de disolución, según medición efectuada en un Aparato 1 (cesta) de la USP a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, **caracterizada por** la cantidad porcentual de agente activo liberada a las 1, 4 y 12 horas de disolución que se desvía no más de aproximadamente 15 puntos porcentuales del correspondiente porcentaje de disolución in vitro de una formulación de referencia antes del almacenamiento.
 - 30 7. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 6,
 - en donde la formulación de matriz de liberación prolongada ha sido almacenada a 40°C y a una humedad relativa (RH) del 75%.
 - 35 8. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
 - en donde la formulación de matriz de liberación prolongada, tras haber sido almacenada a 25°C y a una humedad relativa (RH) del 60% por espacio de al menos 1 mes, contiene una cantidad del agente activo que es al menos uno en % (en peso) que con respecto a lo indicado en la etiqueta para el agente activo para la formulación de matriz de liberación prolongada se desvía no más de aproximadamente 10 puntos porcentuales de la correspondiente cantidad de agente activo en % (en peso) con respecto a lo indicado en la etiqueta para el agente activo para la formulación de matriz de liberación prolongada de una formulación de referencia antes del almacenamiento.
 - 40 9. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 8,
 - en donde la formulación de matriz de liberación prolongada ha sido almacenada a 40°C y a una humedad relativa (RH) del 75%.
 - 45 10. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
 - en donde la forma posológica proporciona un porcentaje de disolución que, según medición efectuada en un Aparato 1 (cesta) de la USP a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está

situado entre un 12,5 y un 55% (en peso) de activo liberado tras 1 hora, entre un 25 y un 65% (en peso) de activo liberado tras 2 horas, entre un 45 y un 85% (en peso) de activo liberado tras 4 horas y entre un 55 y un 95% (en peso) de activo liberado tras 6 horas.

- 5 11. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
en donde el agente activo es oxicodona clorhidrato y en donde la forma posológica, al ser puesta a prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente al producto comercial OxyContin^{MF}.
- 10 12. La forma posológica farmacéutica oral sólida de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
en donde el agente activo es oxicodona clorhidrato y en donde una forma posológica que comprende 10 mg de oxicodona clorhidrato, al ser puesta a prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente a una tableta de referencia que contiene 10 mg de oxicodona clorhidrato en una formulación de matriz que contiene:
a) Oxicodona clorhidrato: 10,0 mg/tableta
b) Lactosa (secada por pulverización): 69,25 mg/tableta
15 c) Povidona: 5,0 mg/tableta
d) Eudragit® RS 30D (sólidos): 10,0 mg/tableta
e) Triacetin®: 2,0 mg/tableta
f) Alcohol estearílico: 25,0 mg/tableta
g) Talco: 2,5 mg/tableta
20 h) Estearato de magnesio: 1,25 mg/tableta;
y en donde la tableta de referencia se prepara por medio de los pasos siguientes:
1. Se combinan el Eudragit® RS 30D y el Triacetin® pasándolos por un tamiz del tamaño 60, y se les mezcla con bajo cizallamiento por espacio de aproximadamente 5 minutos o bien hasta que se observa una dispersión uniforme.
- 25 2. Se ponen en una cubeta de granulador de lecho fluidizado/secador (FBD) la oxicodona HCl, la lactosa y la povidona, y la suspensión se aplica por pulverización al polvo en el lecho fluidizado.
3. Tras la pulverización, se pasa la granulación por un tamiz del Nº 12 de ser necesario para reducir los terrones.
4. La granulación seca se pone en una mezcladora.
30 5. En el entretanto se funde a una temperatura de aproximadamente 70°C la cantidad necesaria de alcohol estearílico.
6. Se incorpora a la granulación el alcohol estearílico fundido mientras se procede a la mezcla.
7. La granulación encerada es transferida a un granulador de lecho fluidizado/secador o a bandejas y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente o hasta una temperatura inferior a la misma.
8. La granulación enfriada se pasa luego por un tamiz del Nº 12.
35 9. La granulación encerada se pone en un mezclador/una máquina mezcladora y se lubrica con las necesarias cantidades de talco y estearato de magnesio por espacio de aproximadamente 3 minutos.
10. Se comprime el granulado en forma de tabletas de 125 mg en una adecuada máquina de hacer tabletas.
- 40 13. La forma posológica de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,
en donde la forma posológica comprende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg o 160 mg de oxicodona clorhidrato.
14. La forma posológica de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

en donde el analgésico opioide es oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de aproximadamente 25 ppm, y preferiblemente de menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, o menos de aproximadamente 5 ppm.

- 5 15. La forma posológica de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que está en forma de una tableta que se hace mediante compresión directa de la composición y se somete a curado sometiendo al menos a dicha tableta a una temperatura de al menos aproximadamente 60°C o de al menos aproximadamente 62°C por espacio de un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto, preferiblemente de al menos aproximadamente 5 minutos, o bien preferiblemente de al menos aproximadamente 15 minutos.
- 10 16. La forma posológica de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que está en forma de una tableta y está recubierta con una capa de polvo de óxido de polietileno para así formar una tableta que tiene una tableta interior y una capa de óxido de polietileno que rodea a la tableta interior.
- 15 17. La forma posológica de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que está en forma de una tableta hecha de dos capas o de una pluralidad de capas superpuestas, en donde una de las capas contiene una formulación de liberación prolongada y una de las otras capas contiene una formulación de liberación inmediata.
18. La forma posológica de liberación prolongada de la reivindicación 17, en donde la formulación de liberación prolongada y la formulación de liberación inmediata contienen los mismos o distintos agentes activos.
19. La forma posológica de liberación prolongada de la reivindicación 17, en donde la formulación de liberación prolongada comprende un analgésico opioide y la formulación de liberación inmediata comprende un analgésico no opioide.
- 20 20. Uso de una forma posológica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en donde la forma posológica comprende oxicodona clorhidrato.
- 25 21. Tableta farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que presenta una fuerza de rotura de al menos 110 N, preferiblemente 120 N, más preferiblemente 130 N, y aun más preferiblemente 140 N, al ser sometida a una prueba de indentación.
- 30 22. Tableta farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que presenta una profundidad de penetración hasta la rotura de al menos 1,0 mm, preferiblemente 1,2 mm, más preferiblemente 1,4 mm, y aun más preferiblemente 1,6 mm, al ser sometida a una prueba de indentación.
- 35 23. Tableta farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es capaz de resistir un trabajo de al menos 0,06 J sin romperse.
24. Tableta farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que presenta (a) una fuerza de rotura de al menos 110 N, preferiblemente 120 N, más preferiblemente 130 N, y aun más preferiblemente 140 N, al ser sometida a una prueba de indentación; y (b) una profundidad de penetración hasta la rotura de al menos 1,0 mm, preferiblemente 1,2 mm, más preferiblemente 1,4 mm, y aun más preferiblemente 1,6 mm, al ser sometida a una prueba de indentación; y (c) es capaz de resistir un trabajo de al menos 0,06 J sin romperse.
25. Tableta farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, que tiene una densidad de menos de 1,20 g/cm³, y preferiblemente de menos 1,19 g/cm³.

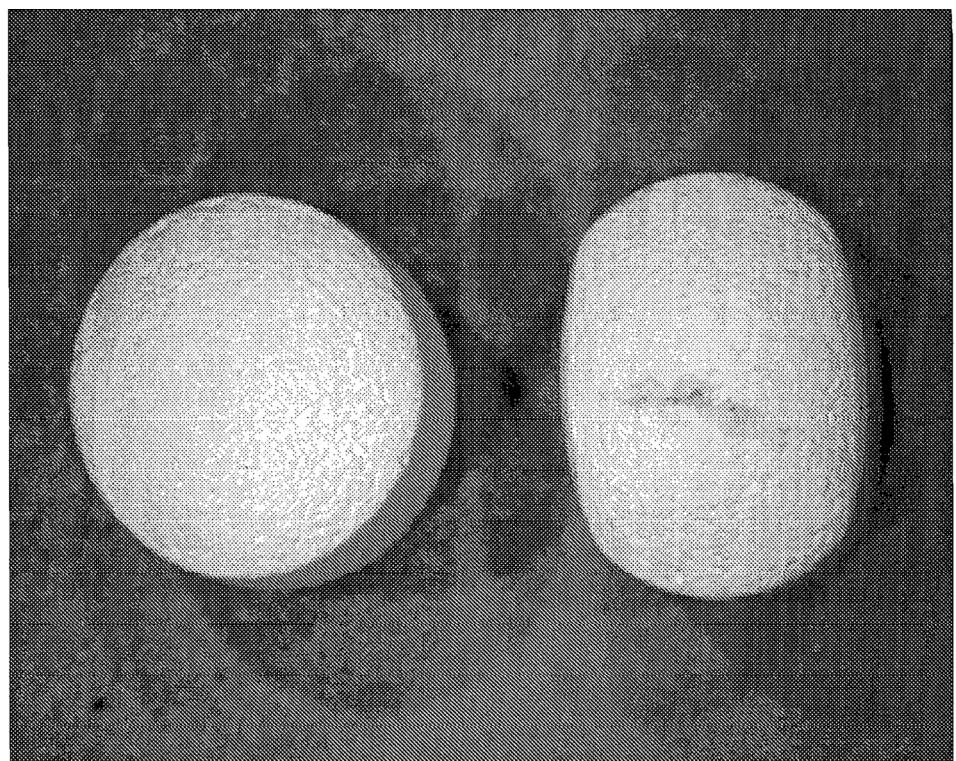


Fig. 1

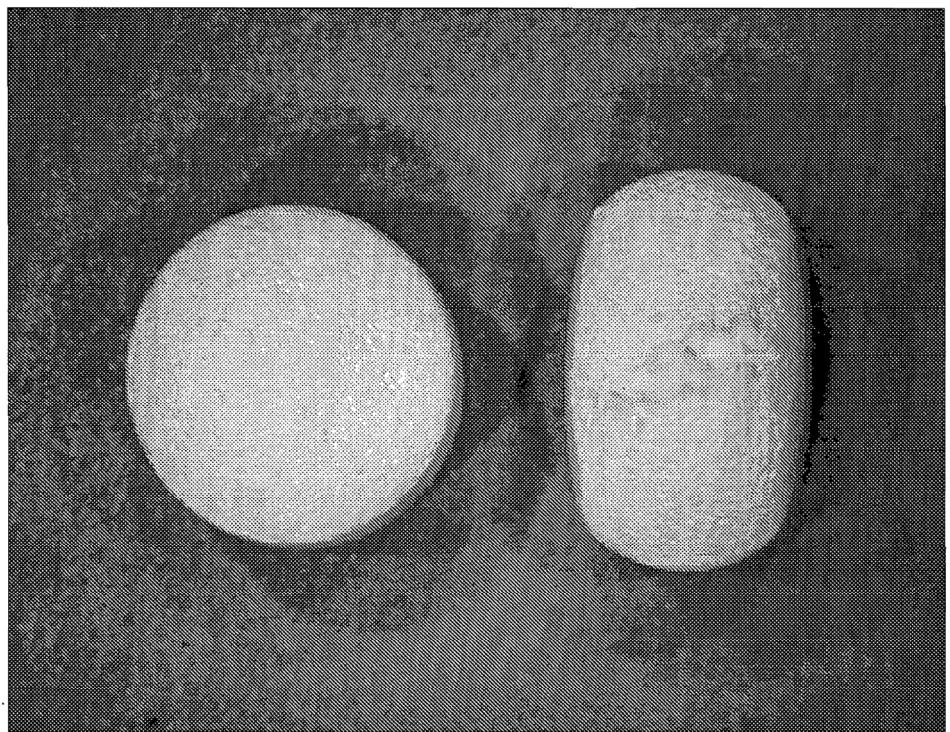


Fig. 2

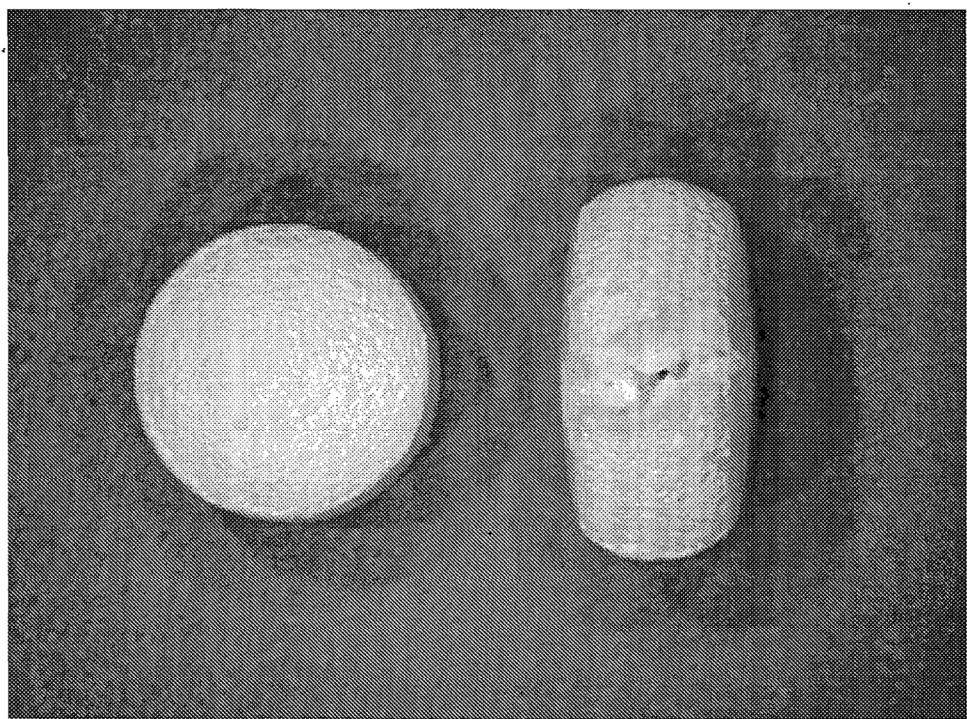


Fig. 3

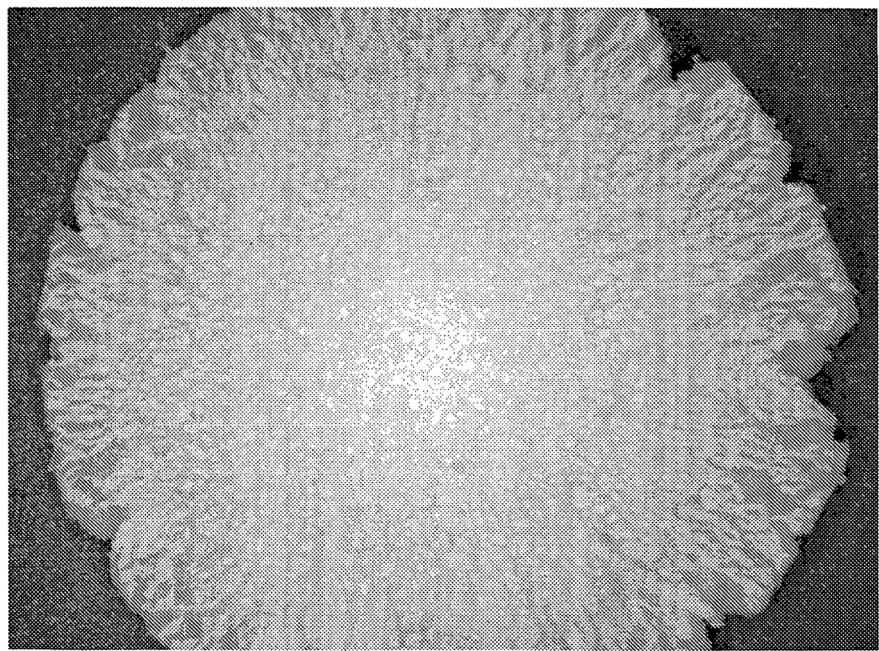


Fig. 4

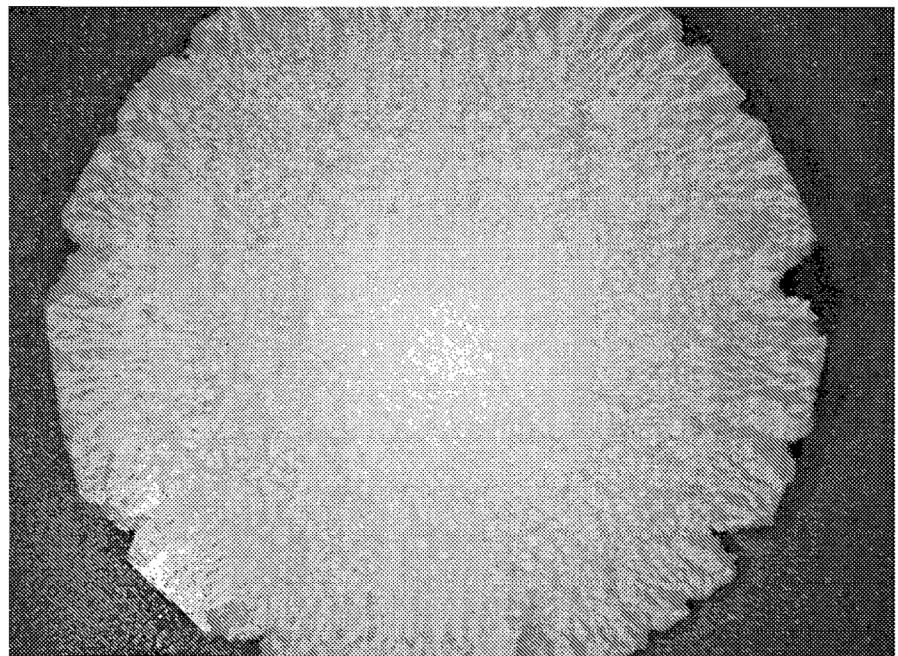


Fig. 5

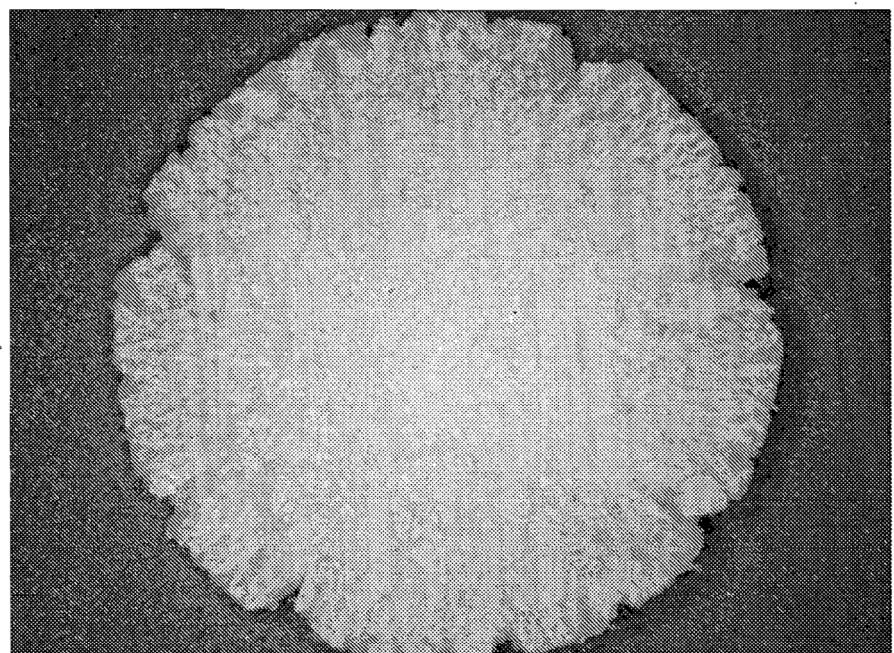


Fig. 6

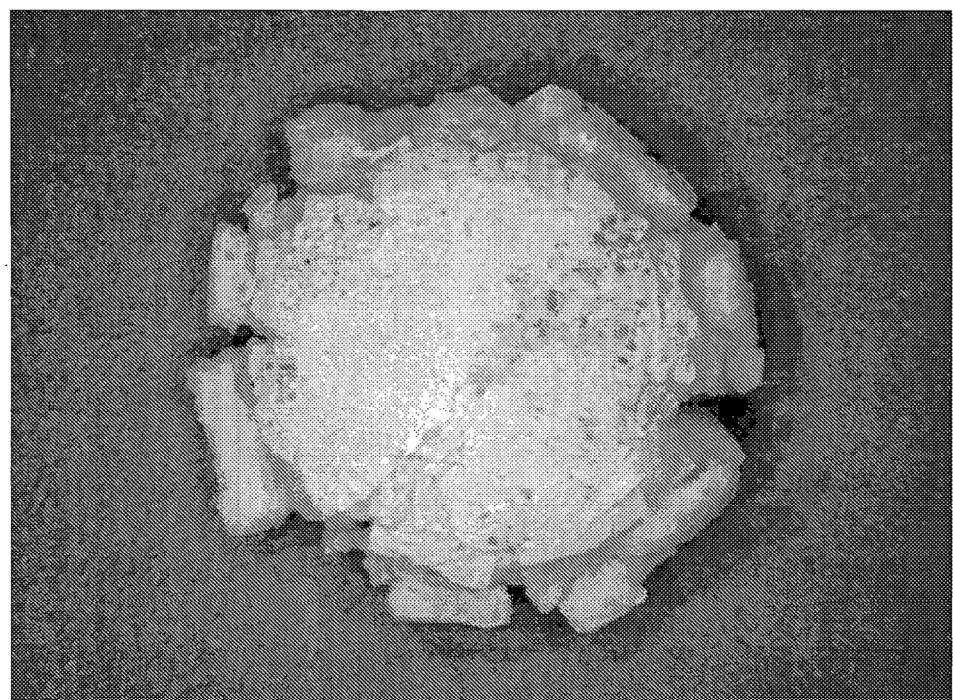


Fig. 7

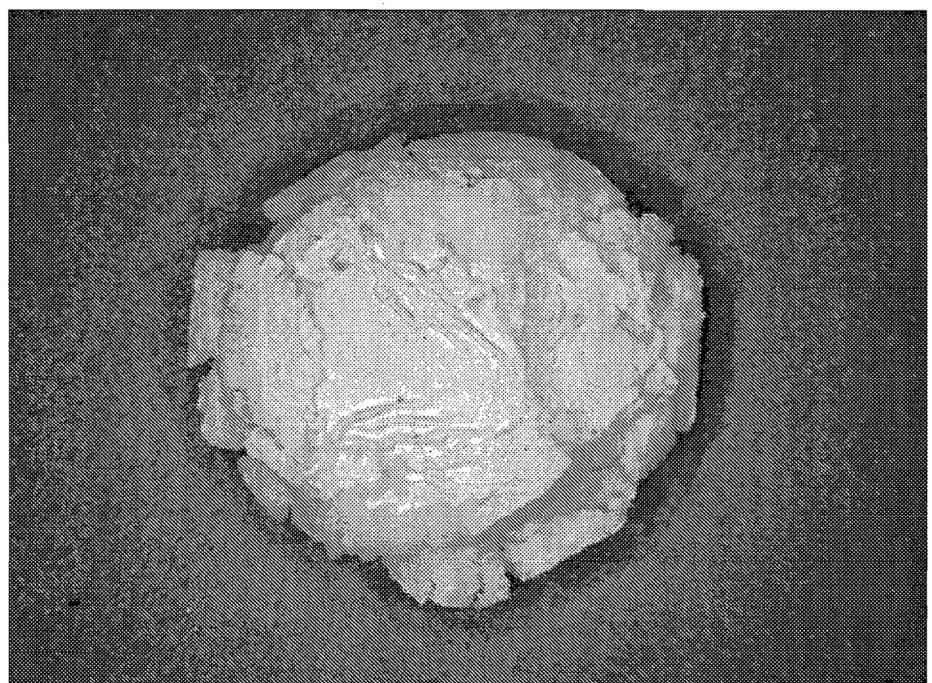


Fig. 8

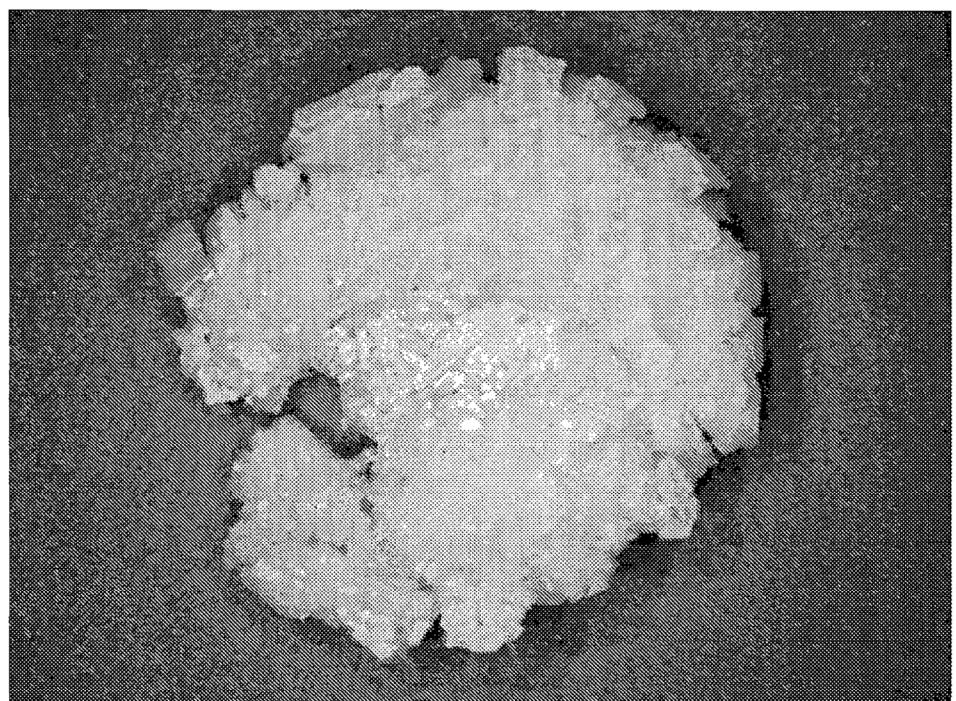
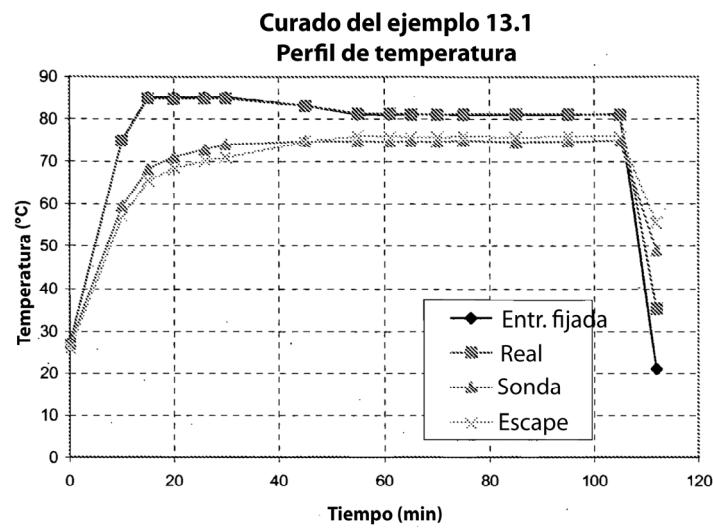
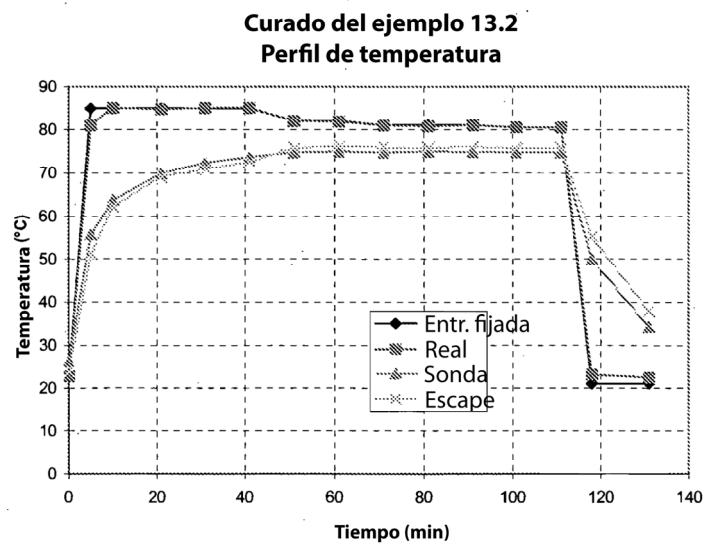
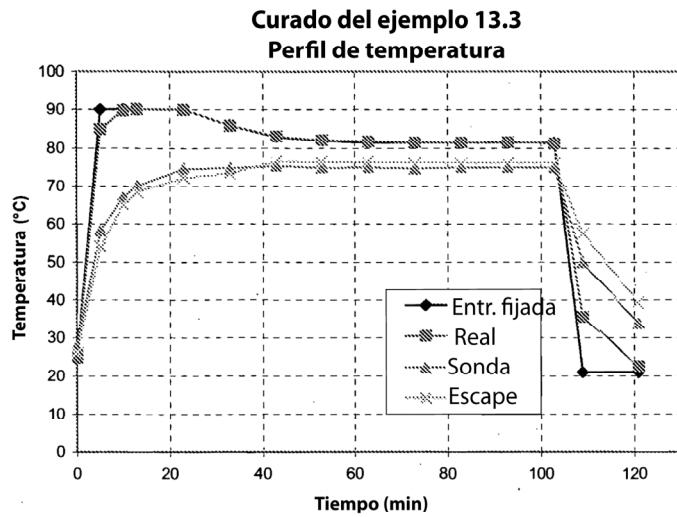
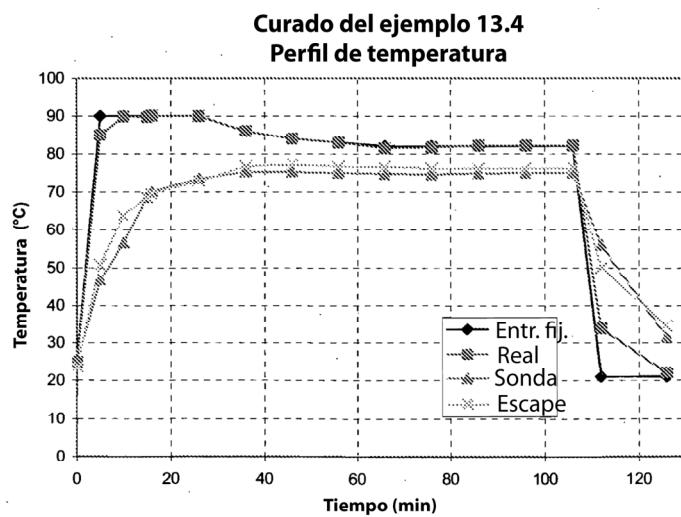


Fig. 9

**Fig. 10****Fig. 11**

**Fig. 12****Fig. 13**

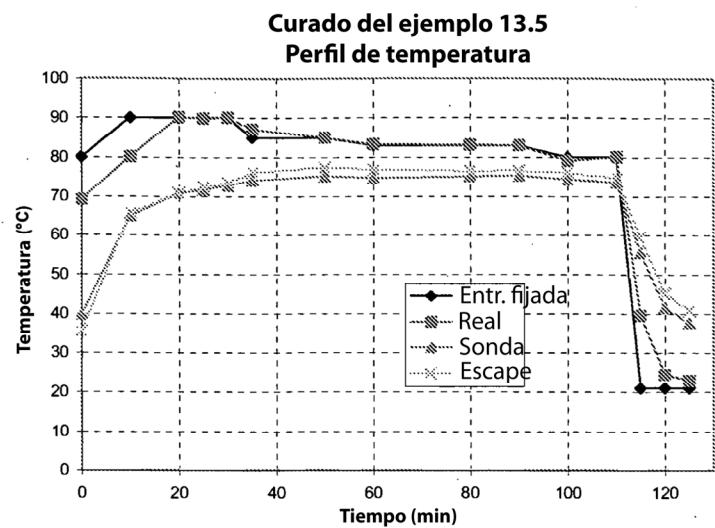


Fig. 14

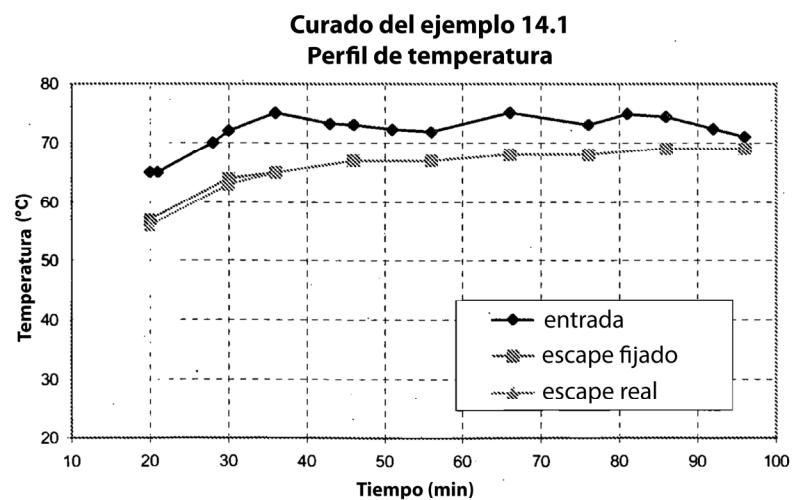
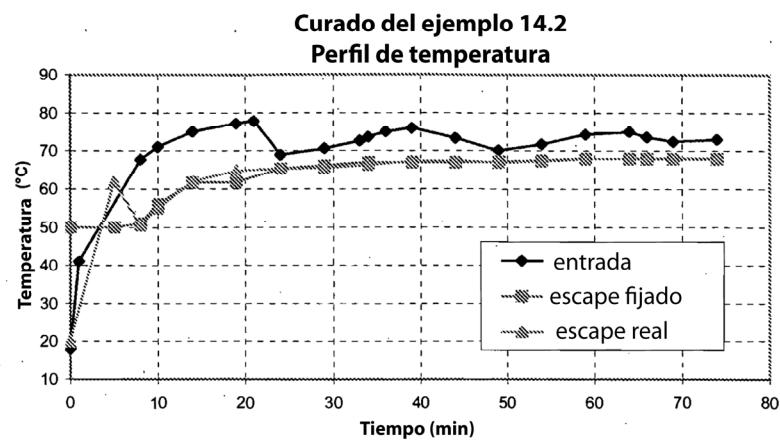
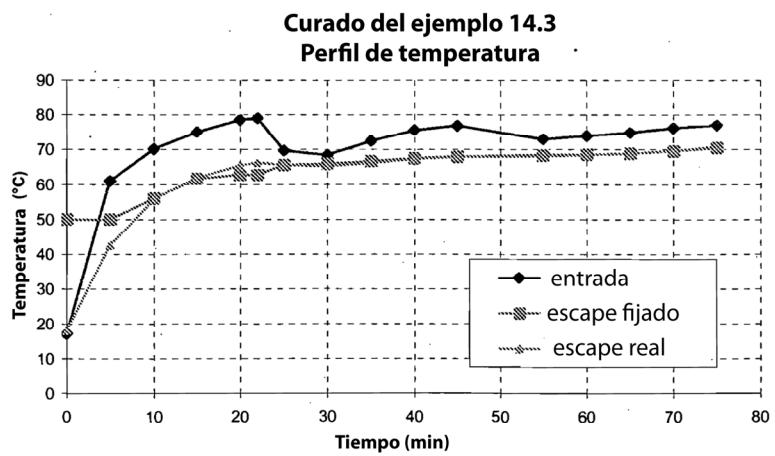
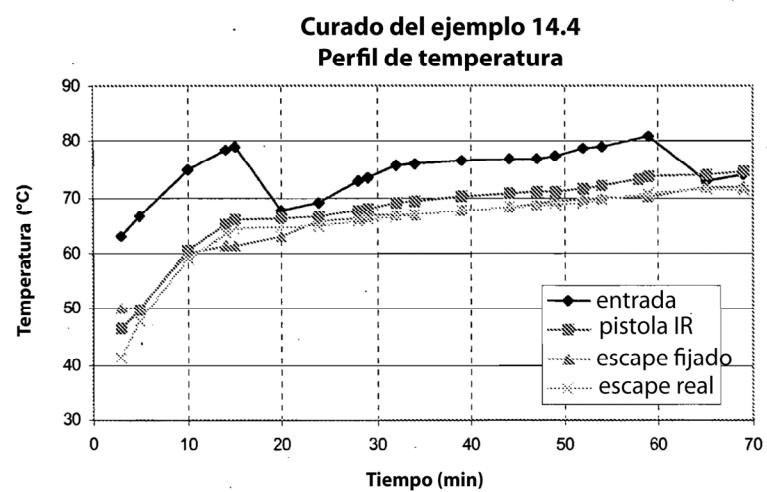
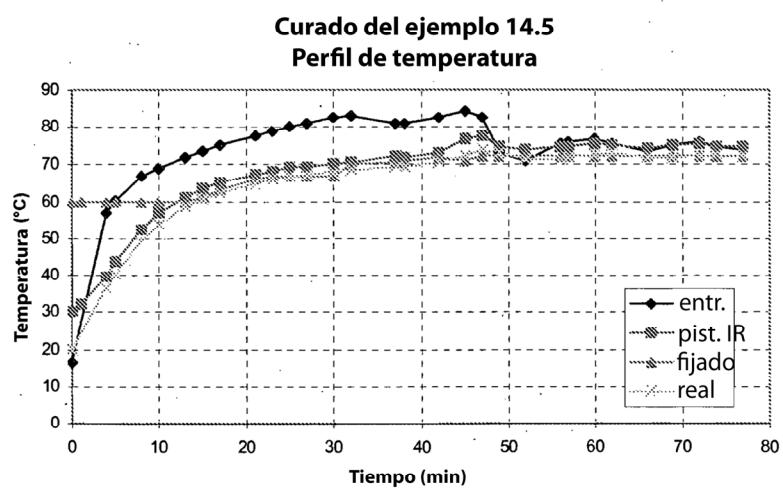


Fig. 15

**Fig. 16****Fig. 17**

**Fig. 18****Fig. 19**

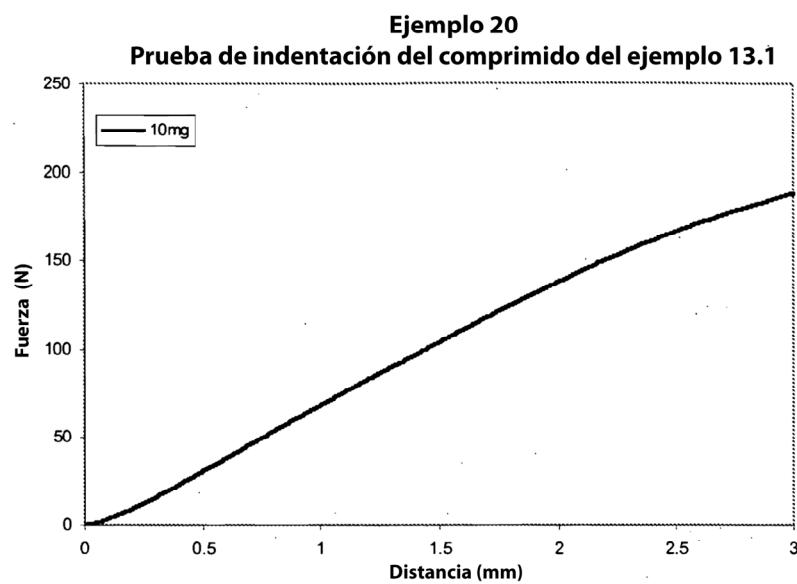


Fig. 20

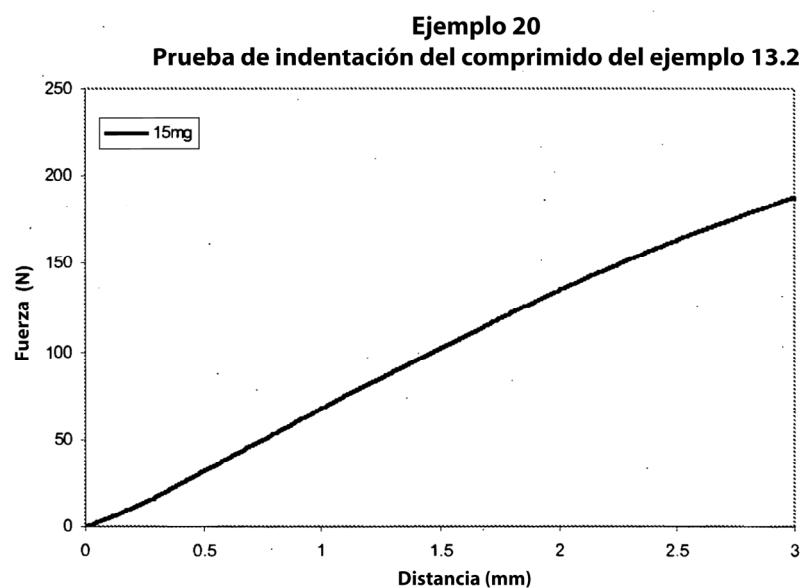


Fig. 21

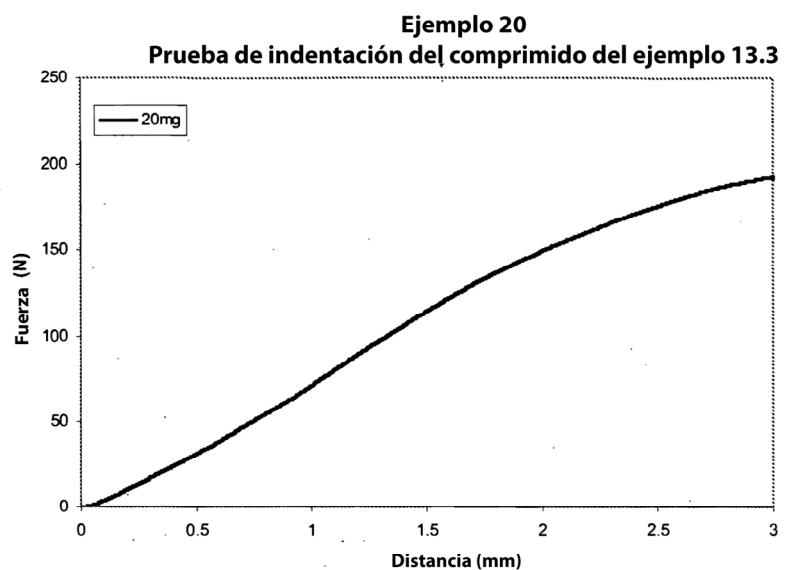


Fig. 22

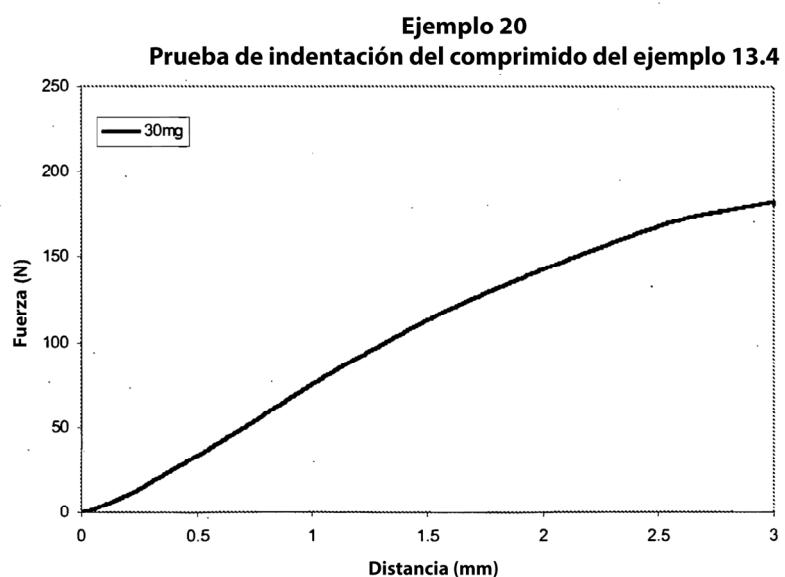


Fig. 23

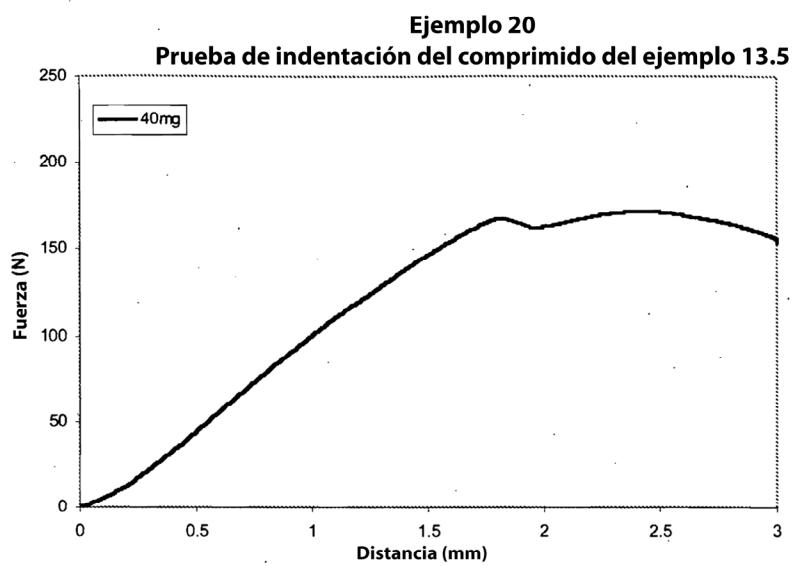


Fig. 24

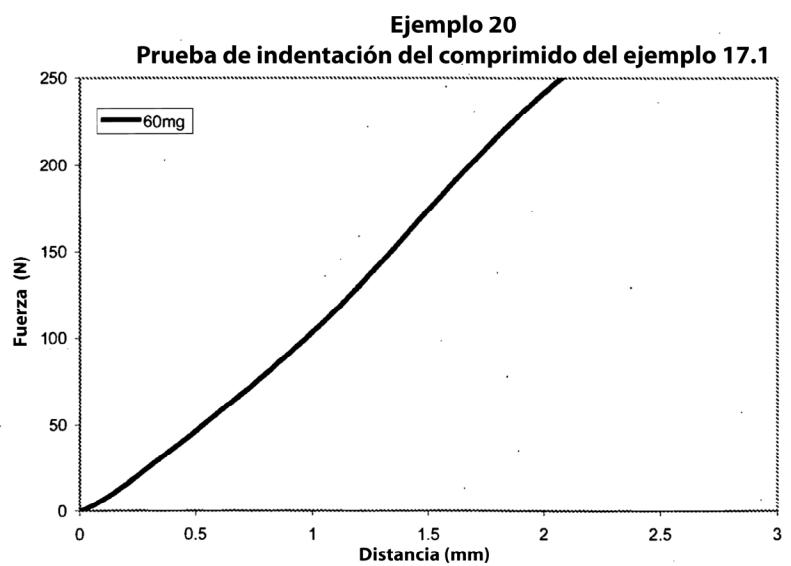


Fig. 25

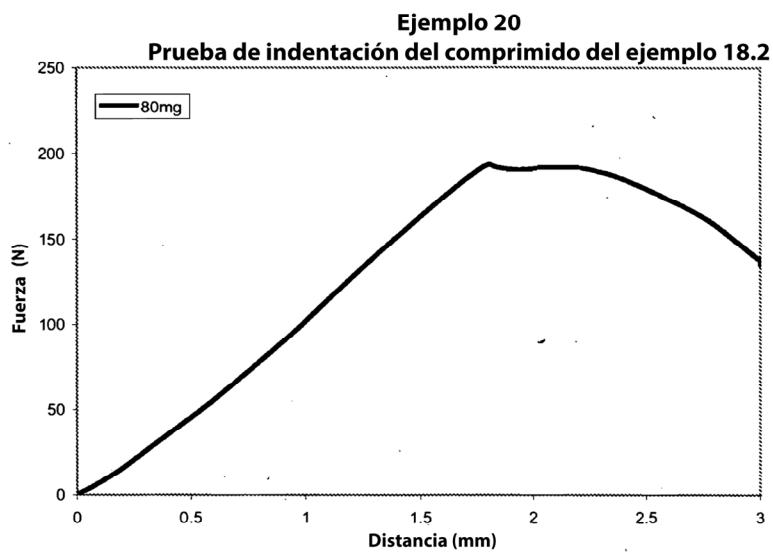


Fig. 26

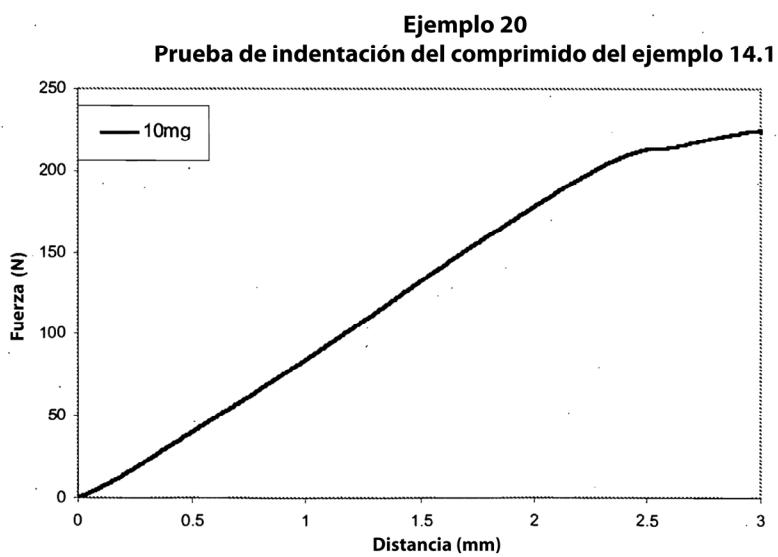


Fig. 27

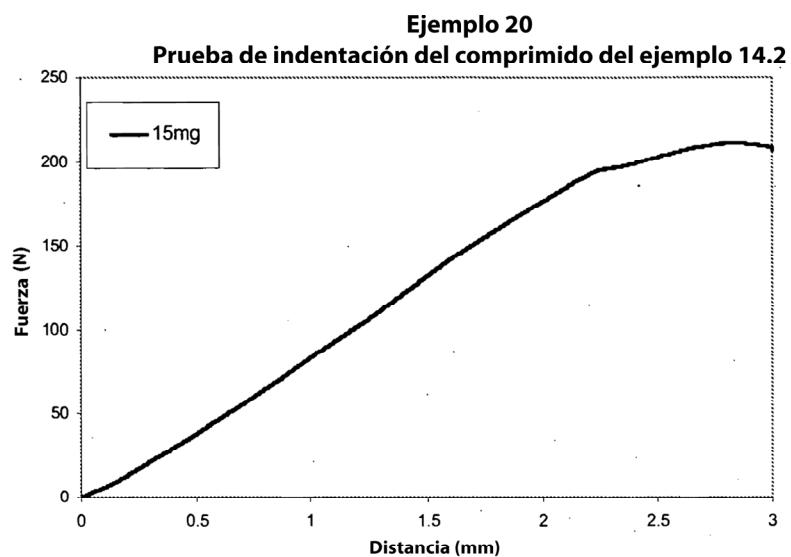


Fig. 28

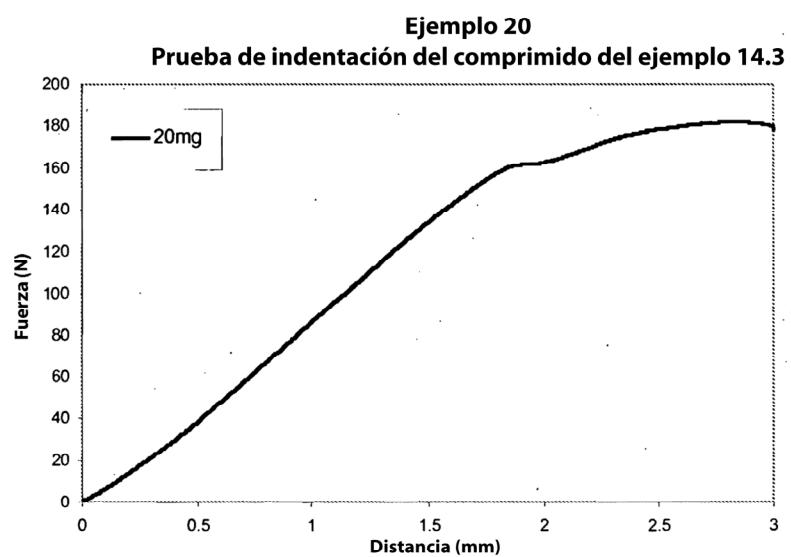


Fig. 29

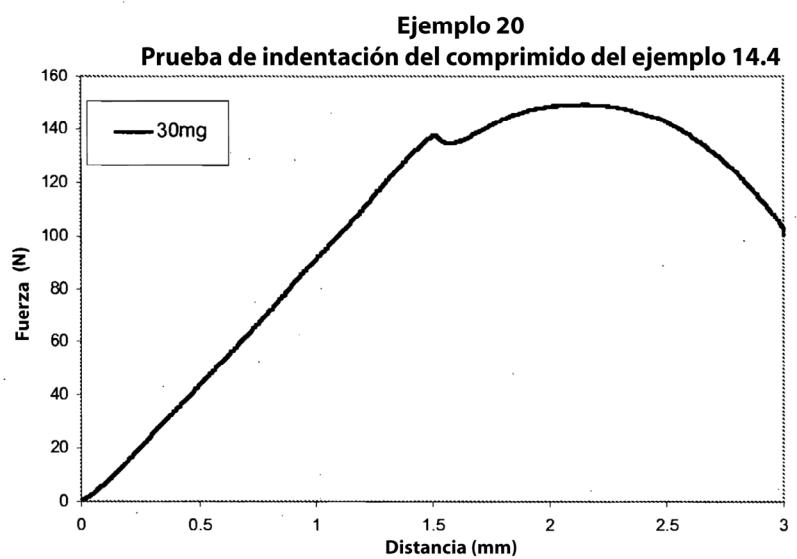


Fig. 30

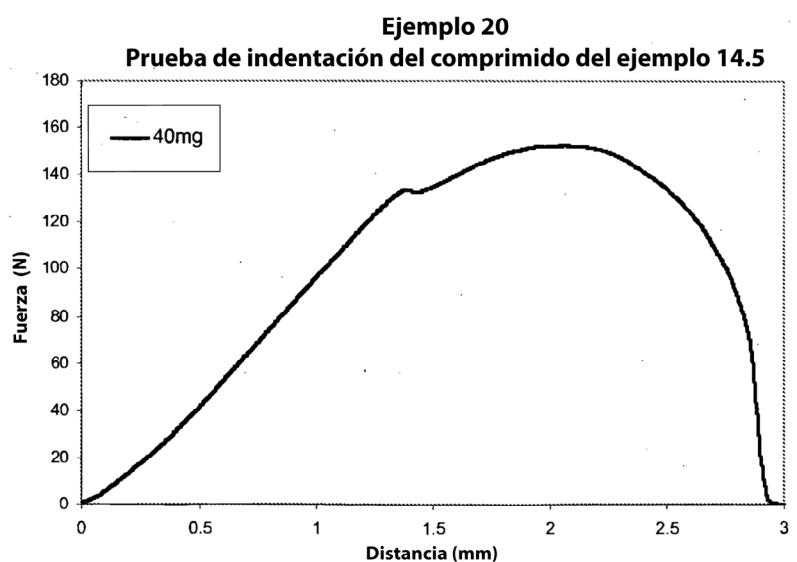


Fig. 31

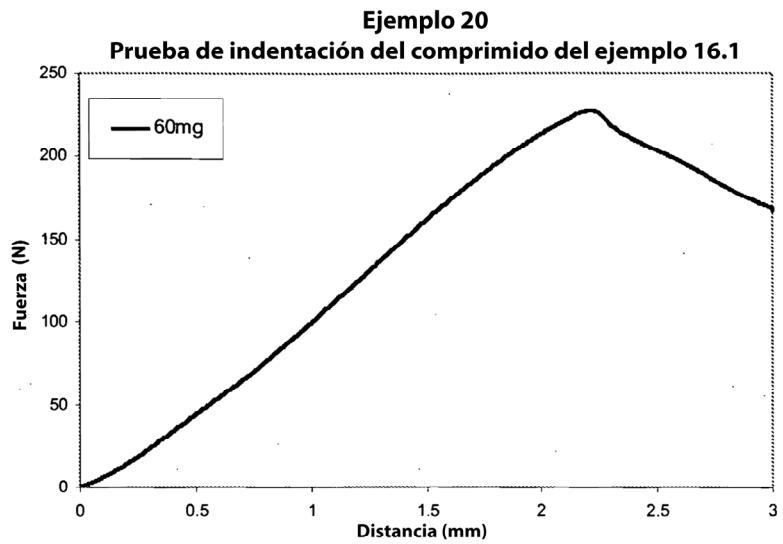


Fig. 32

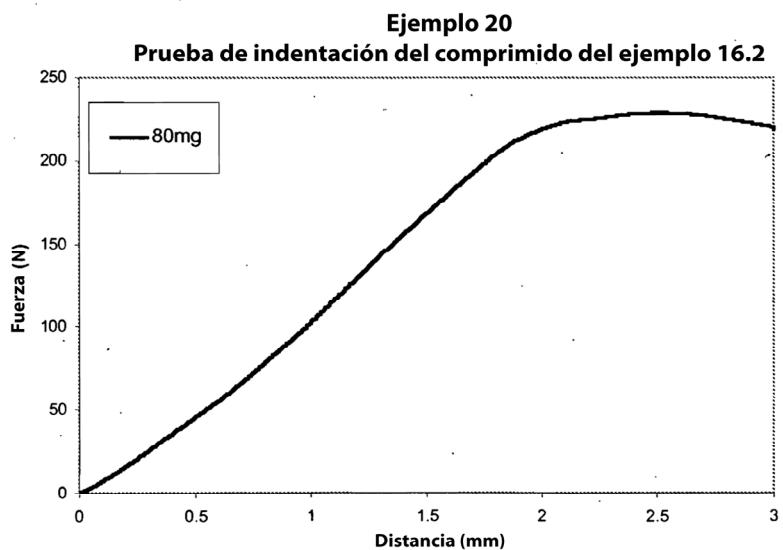


Fig. 33

Prueba de indentación del ejemplo 21
Comparación del OxyContin™ de 60 mg y el comprimido del ejemplo 16.1

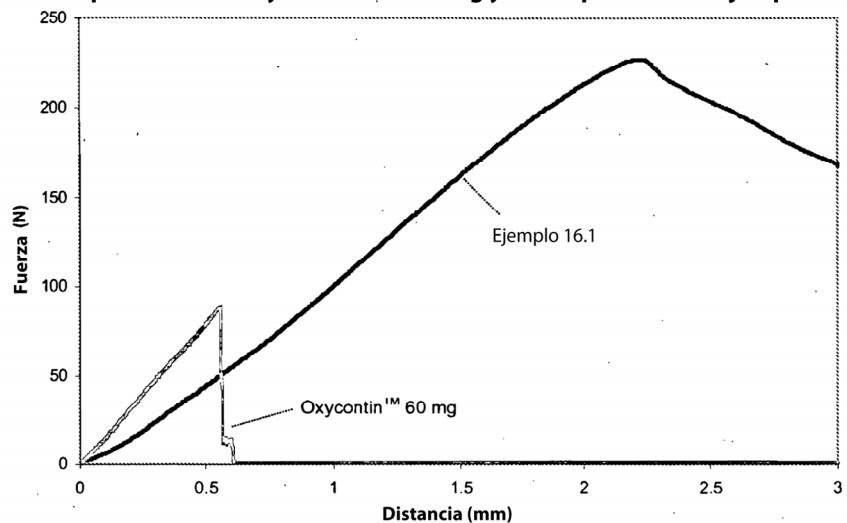


Fig. 34

Prueba de indentación del ejemplo 21
Comparación del OxyContin™ de 80 mg y el comprimido del ejemplo 16.2

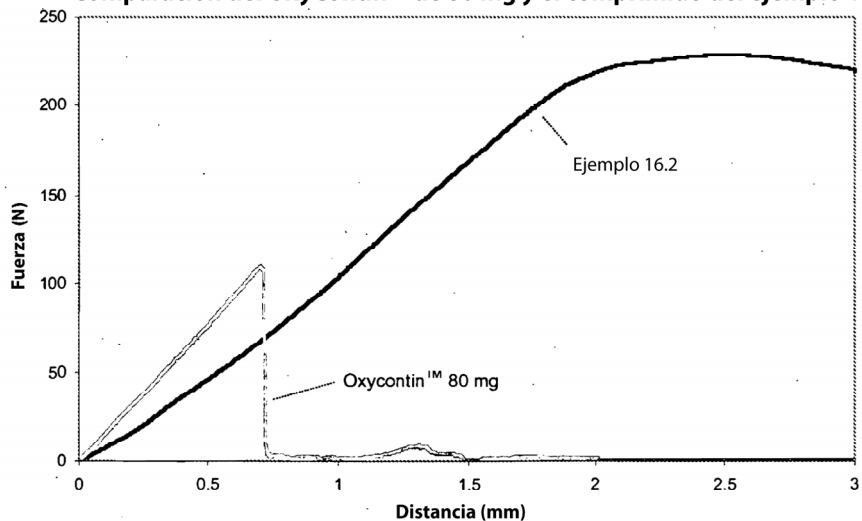
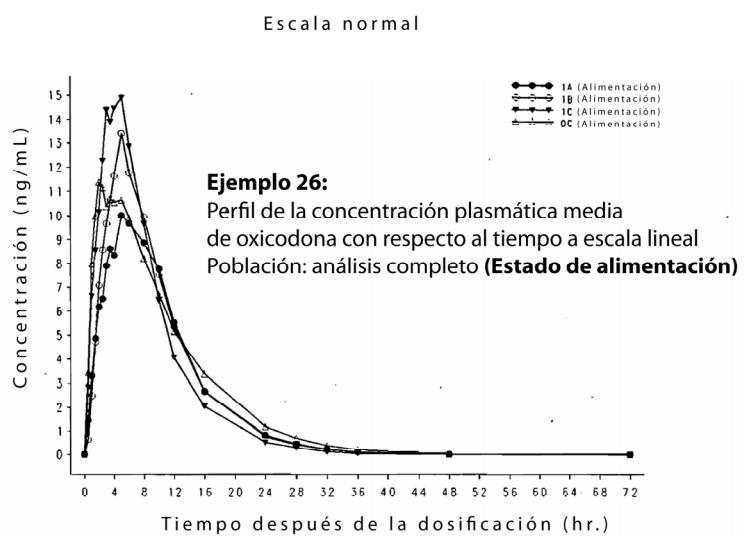
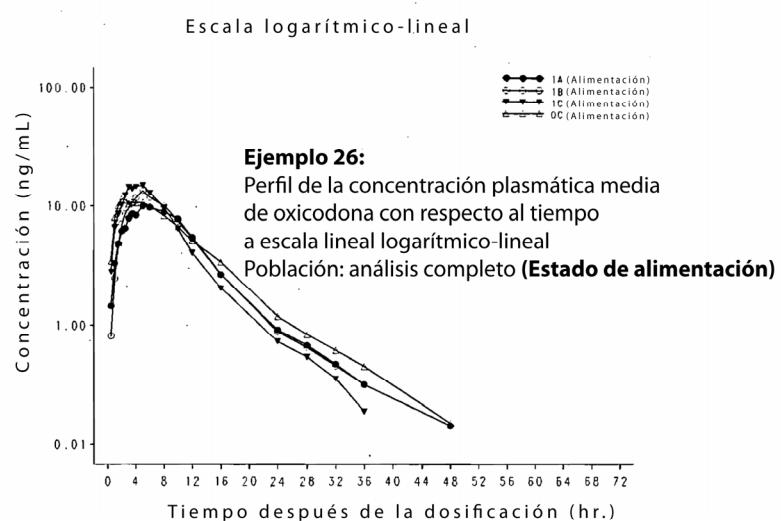
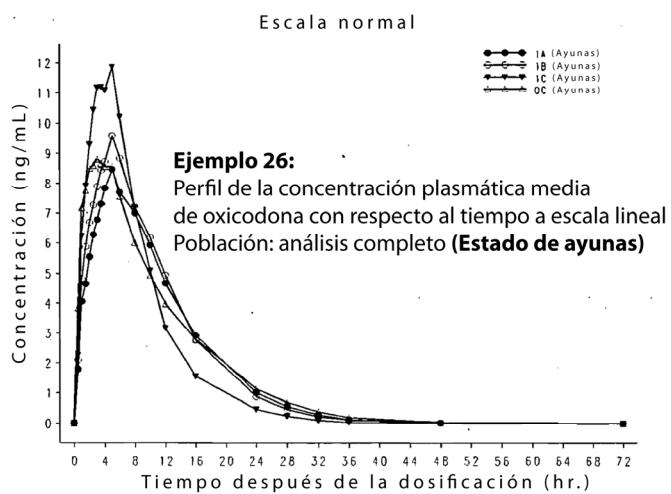
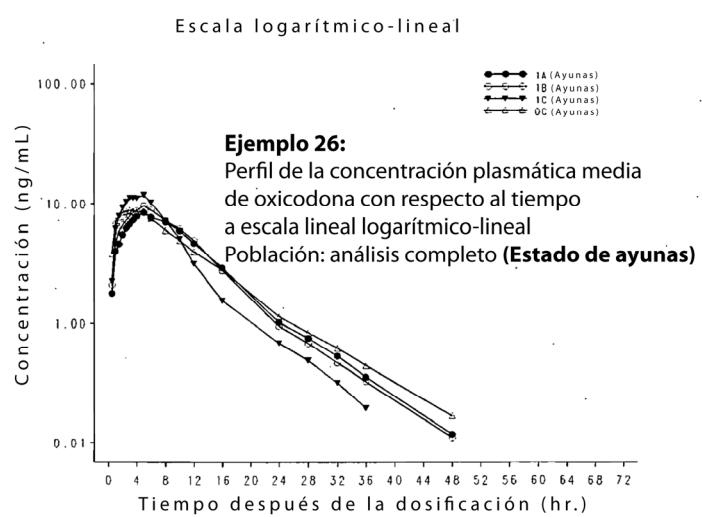


Fig. 35

**Fig. 36****Fig. 37**

**Fig. 38****Fig. 39**

Exemplo 27: imágenes representativas de comprimidos aplastados

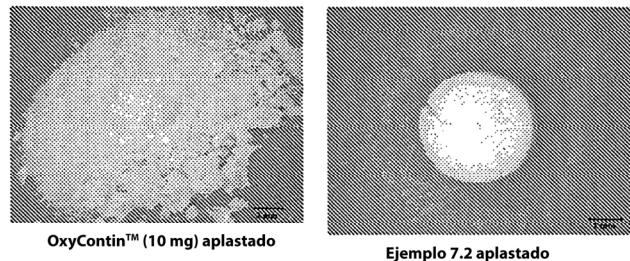


Fig. 40

Ejemplo 27: imágenes representativas de comprimidos molidos del ejemplo 7.2 y de OxyContin™ de 10 mg antes y después de 45 minutos de disolución

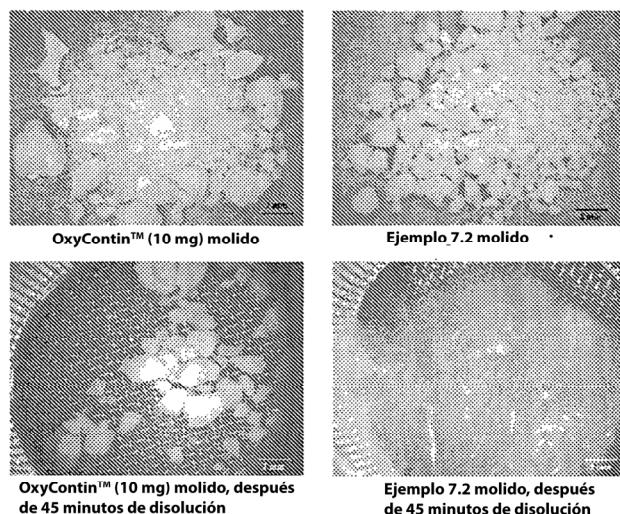
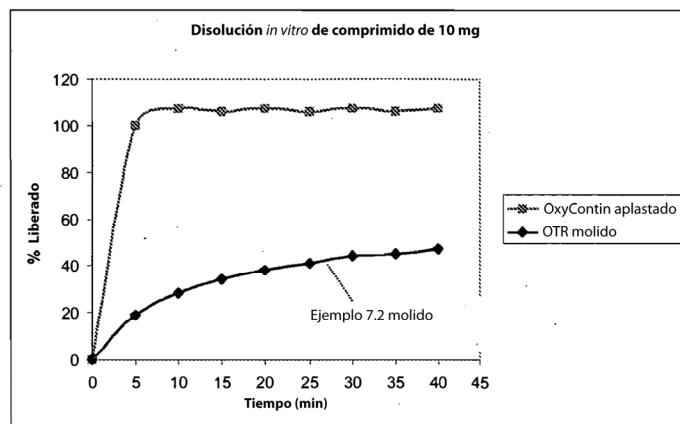
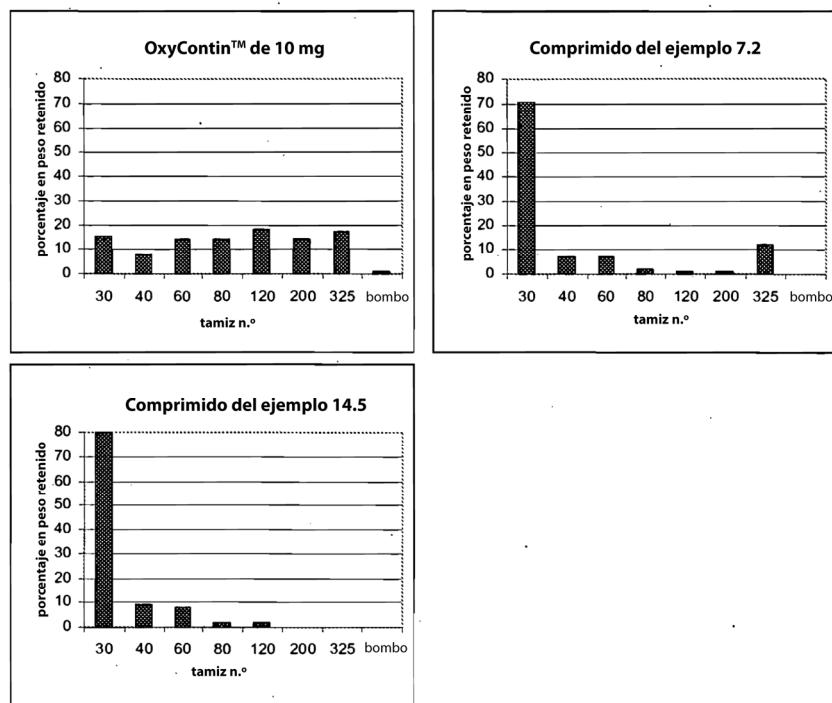


Fig. 41

Ejemplo 27:**Perfiles de disolución de comprimidos molidos del ejemplo 7.2
y de comprimidos aplastados de OxyContin™ de 10 mg****Fig. 42**

Ejemplo 27: gráficas de distribución del tamaño de las partículas de comprimidos molidos**Fig. 43**